

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

M. Eigen, P. Schuster

THE HYPERCYCLE

A Principle of Natural Self-Organization

Springer-Verlag

Berlin Heidelberg New York 1979

М.Эйген, П.Шустер

ГИПЕРЦИКЛ

принципы самоорганизации
макромолекул

Перевод с английского

д-ра биол. наук В. М. АНДРЕЕВА

под редакцией

чл.-корр. АН СССР М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙНА

и проф. Д. С. ЧЕРНАВСКОГО

Москва «Мир» 1982

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРОВ ПЕРЕВОДА

М. Эйген, известный ученый из ФРГ, лауреат Нобелевской премии, уже знаком советскому читателю по книге «Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул» (М.: Мир, 1973). В настоящей книге, написанной совместно с австрийским ученым П. Шустером, М. Эйген развивает теорию гиперцикла как одного из принципов самоорганизации макромолекул. Последовательно рассмотрены отбор и эволюция РНК и ДНК, приведен математический анализ динамических систем применительно к проблеме возникновения жизни и обсуждена модель гиперцикла.

Предназначена для научных работников самых разных специальностей: биологов, химиков, физиков, математиков, философов, историков науки.

Редакция литературы по биологии

© by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1979.

Authorized translation from
English language edition published by

Springer-Verlag Berlin—Heidelberg — New York.

2001000000

Э $\frac{21001-105}{041(01)-82}$ 105 — 82, ч. 1 © Перевод на русский язык, «Мир», 1982

«Гиперцикл» — третья книга М. Эйгена, переведенная на русский язык. В книге «Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул» (М.: Мир, 1973) Эйген впервые сформулировал концепцию образования упорядоченных макромолекул из неупорядоченного вещества на основе матричной репродукции и последующего отбора. Таким образом, принцип Дарвина был применен к проблемам добиологической эволюции и происхождения жизни. Эта книга вызвала большой интерес и несомненно стимулировала дальнейшие работы в области физико-математического моделирования процессов добиологической и биологической эволюции. В небольшой книге «Игра жизни», написанной Эйгеном вместе с его сотрудницей Рутхильд Винклер (М.: Наука, 1979), те же вопросы рассматриваются популярно — с помощью остроумных игровых моделей.

В предлагаемой вниманию читателей монографии Эйген и Шустер впервые применили аппарат качественной теории динамических систем для анализа ранее развитой концепции. Нужно сказать, что метод «фазовых портретов» очень красив, и это ощущает каждый, кто с ним знакомится. Чувствуется, что и авторы испытали обаяние качественной теории. Справедливости ради следует отметить, что к проблемам эволюции и даже к вопросу происхождения жизни этот аппарат применялся и ранее. К сожалению, Эйген и Шустер не сопоставляют свои исследования с работами других ученых, в результате книга не полностью отражает современное состояние проблемы.

Математическая модель, разработанная авторами данной монографии, имеет главным образом иллюстративное значение. В действительности этим роль

математического подхода к проблеме возникновения жизни отнюдь не исчерпывается. Качественная теория динамических систем открывает возможности четкой постановки новых принципиально важных проблем и их решения.

Во-первых, основное понятие «отбор» при скрупулезном анализе оказывается неоднозначным. Обычно этот термин употребляется в смысле отбора наилучшего варианта, т. е. как достижение абсолютного оптимума; в этом случае результат отбора предопределен заранее. Однако в ходе эволюции и даже в самом начале ее (т. е. в процессе возникновения жизни) встречаются ситуации, при которых развитие может пойти по нескольким различным путям. Здесь следует говорить не об отборе, а о выборе одного из возможных вариантов; при этом достигается не абсолютный оптимум, а один из приемлемых. Результат процесса заранее не предопределен, он зависит от случайного выбора.

Метод фазового пространства позволяет наиболее четко поставить вопрос «Отбор или выбор» и даже ответить на него в рамках той или иной модели. В случае, если имеется несколько стационарных состояний, отделенных друг от друга сепаратрисами, мы имеем дело с выбором. Если же состояние только одно, то в этом (и только в этом) случае можно говорить об отборе. Вопрос о том, что же имело место в процессе происхождения жизни и дальнейшей эволюции — отбор или выбор — является одним из принципиальных. Ответ на него можно получить путем строгого математического анализа существующих моделей, выводов из них и сопоставления результатов с экспериментом.

Во-вторых, на основе динамической теории может быть четко поставлена и решена проблема возникновения биологической информации, увеличения ее количества и ценности. Отметим, что эта проблема связана с предыдущей, а именно: новая информация возникает в системе, только если происходит случайный выбор (Кастлер), а не отбор наилучшего варианта. В последнем случае можно говорить лишь

о реализации информации, заложенной в систему *a priori*, т. е. о выделении имеющейся информации из шума.

Из всего сказанного следует, что формулировка проблемы происхождения жизни на основе теории динамических систем открывает двери в новую и весьма интересную область. Авторы предлагаемой книги сделали в этом направлении первые шаги, как всегда в таком случае особенно трудные и важные.

М. В. Волькенштейн
Д. С. Чернавский

Основой для этой книги послужила серия статей, опубликованных в журнале „Die Naturwissenschaften“ в 1977—78 гг. Разделение книги на три части отражает ее логическую структуру, которую можно резюмировать в виде трех тезисов.

А. Гиперцикл — это принцип естественной самоорганизации, обуславливающий интеграцию и согласованную эволюцию системы функционально связанных самореплицирующихся единиц.

Б. Гиперциклы — это новый класс нелинейных сетей реакций, обладающих уникальными свойствами и поддающихся унифицированному математическому описанию.

В. Гиперциклы могут возникать в распределении мутантов отдельного дарвиновского квазивида в результате стабилизации его дивергирующих мутантных генов. Зародившись, гиперциклы эволюционируют в сторону усложнения посредством процесса, аналогичного дубликации генов и специализации.

Чтобы пояснить смысл первого утверждения, можно обратиться к другому принципу самоорганизации материи — к дарвиновскому принципу естественного отбора. Этот принцип — как мы представляем его в настоящее время — является единственным понятным нам способом создания информации, будь то программа сложного живого организма, который представляет собой продукт эволюции менее сложных прародительских форм, или осмысленная последовательность букв, отбор которой можно имитировать в модельных эволюционных играх.

Естественный отбор — здесь акцентируется слово «естественный» — основан на самовоспроизведении.

Иными словами: если дана система самовоспроизводящихся единиц, которые строятся из материала, поступающего в ограниченном количестве из общего источника, то неизбежно возникает естественный отбор. Соответственно эволюционное поведение, управляемое естественным отбором, основано на самовоспроизведении с «шумом». Наличия этих физических свойств достаточно, чтобы стало возможным закономерное возникновение в высшей степени сложных систем, т. е. генерирование такой информации, как программа живого организма. Однако дарвиновскому механизму естественного отбора присущи количественные ограничения в объеме накапливаемой информации. Здесь-то и выходит на сцену гиперцикл. Гиперцикл — это тоже принцип самоорганизации, но он основан на других предпосылках и поэтому ведет к иным последствиям.

Теория дарвиновских систем, изложенная в части А, приводит к двум основным результатам.

а. Самовоспроизводящиеся единицы конкурируют в процессе отбора. Эта конкуренция может ослабляться для неродственных видов, уходящих в разные ниши. Тем не менее в пределах каждого распределения мутантов она должна быть достаточно эффективной, чтобы поддерживалась устойчивость дикого типа. Без такой конкурентной стабилизации его информация рассеялась бы.

б. Информационное содержание устойчивого дикого типа ограничено. Другими словами, количество информации не должно превышать некоего порога, величина которого обратно пропорциональна среднему темпу генерации ошибок (на символ). Далее, этот пороговый уровень зависит от логарифма превосходства дикого типа, т. е. от среднего селективного преимущества по отношению к мутантам суммарного (устойчивого) распределения. Распределение становится неустойчивым всякий раз, когда появляется нарушающий это условие мутант, имеющий преимущество над ранее устойчивым диким типом.

Эти свойства внутренне присущи дарвиновским системам. Они гарантируют эволюционное поведение, для которого характерны отбор и *стабильное* воспроизведение наиболее адаптированной самовоспроизводящейся единицы, а также замена ее любым мутантом, который адаптирован еще лучше. С другой стороны, эволюция такой системы ограничена определенным уровнем сложности — порогом максимального информационного содержания.

Из-за этого ограничения первыми самореплицирующимися единицами были, вероятно, относительно короткие цепи нуклеиновых кислот. Это единственный класс макромолекул, обладающих способностью к самовоспроизведению. Однако физические силы, определяющие точность саморепликации, имеют ограниченную специфичность. Увеличение точности могло произойти только благодаря наличию катализатора, причем катализатор — чтобы он мог подвергаться эволюционной адаптации — тоже должен был воспроизводиться. На этом этапе эволюции появилась необходимость в трансляции информации, унаследованной воспроизводящимся материалом.

Барьер был колоссальной высоты. Эволюция, по-видимому, фактически остановилась. Требовалась машина, но чтобы создать ее, нужна была все та же машина. Даже примитивный аппарат трансляции должен был содержать, вероятно, не менее четырех адапторов для четырех разных аминокислот плюс соответствующее число ферментов и их мРНК. Количество информации, необходимое для такой системы, сравнимо с количеством информации в вирусе, содержащем одноцепочечную РНК. Однако такие вирусы могут использовать совершенный аппарат трансляции клетки-хозяина. Кроме того, они воспроизводятся с помощью высокоадаптированного ферментативного аппарата — конечного, т. е. оптимального продукта эволюции.

Геном РНК-содержащего фага не превосходит нескольких тысяч нуклеотидов, что как раз достаточно для кодирования небольшого числа (например, четырех) молекул белка. Как показано в части А,

этот предел обусловлен точностью копирования, которая может быть достигнута с помощью хорошо адаптированного фермента репликации. Любое дальнейшее увеличение информационного содержания потребовало бы таких совершенных механизмов, как коррекция с участием экзонуклеазы и лигазы, что стало доступно лишь ДНК-полимеразам на очень поздних стадиях эволюции. Как могла возникнуть даже примитивная система трансляции, если точность воспроизведения определялась исключительно физическими свойствами нуклеиновых кислот, не позволяющими воспроизводимо реплицировать отдельные нуклеотидные цепи длиной более 50—100 нуклеотидов? Количество информации, необходимое для системы трансляции, без которой не могло произойти увеличения точности, во много раз превышает то количество, которое может содержаться в отдельных самовоспроизводящихся цепях.

Гиперцикл — это средство объединения самовоспроизводящихся единиц ограниченной длины в новую устойчивую систему, способную к согласованной эволюции. Никакой другой способ организации — возникновение компартментов или образование нециклических сетей — не может гарантировать одновременного выполнения трех следующих условий:

- поддерживать конкуренцию в распределениях дикого типа всех самореплицирующих единиц, чтобы сохранить их информацию;
- допускать сосуществование нескольких (в других условиях конкурирующих) единиц и их мутантных распределений и
- объединять эти единицы в систему, способную к согласованной эволюции, где преимущества одного индивида могут использоваться всеми членами системы, причем система как целое продолжает интенсивно конкурировать с любой единицей иного состава.

Наше утверждение логически следует из результатов части А:

Если искать физический механизм, гарантирующий непрерывную эволюцию аппарата трансляции,

то наличие гиперциклической организации является минимальным требованием. Необходимо, чтобы вовлеченные в гиперцикл носители информации были способны к саморепликации — однако одного этого недостаточно. При анализе условий гиперциклической организации сразу же видна эквивалентность этих условий предпосылкам дарвиновского отбора. Последний основан на самовоспроизведении, которое является одним из видов линейного автокатализа. Гиперцикл — это следующий, более высокий уровень в иерархии автокаталитических систем (как показано в части А). Он построен из автокатализаторов, или циклов воспроизведения, которые сочленены посредством циклического катализа, т. е. посредством еще одного автокатализа, наложенного на систему. Таким образом, гиперцикл основан на нелинейном автокатализе (например, второго или более высокого порядка).

Поскольку гиперциклы ведут себя «регулярно», их можно исследовать как конкретный класс сетей реакций. Такой общий анализ проводится в части В (см. второе утверждение). Они проявляют уникальные физические свойства, которых лишены другие типы связей, и поэтому требуется унифицированное рассмотрение «абстрактного гиперцикла». Этот способ представления предмета сам по себе оправдывает учебную форму изложения.

С другой стороны, гиперцикл никоим образом не является лишь абстрактным продуктом нашего ума. Этот принцип еще сохраняется в цикле размножения РНК-содержащего фага, хотя здесь он прилагается только к замкнутому миру клетки-хозяина. Фаговый геном после трансляции производит фактор, становящийся субъединицей в репликальном комплексе, другие части которого поставляет клетка-хозяин. Этот фактор, кодируемый фагом, придает ферменту абсолютную фаговую специфичность. Поскольку фагоспецифичный репликальный комплекс отвергает все РНК клетки-хозяина, его наличие равносильно наложению петли обратной связи, автокаталитически усиливающей фаговый геном.

Наше утверждение относительно необходимости гиперциклической организации примитивного аппарата трансляции имеет природу «если — то» и еще не означает, что исторически именно так все и было. На самом деле могли происходить неожиданные экстраординарные события — флуктуации, которые не отражают никакой регулярности природы, но влияют на ход событий. Если мы собираемся показать, что эволюция протекала, подчиняясь определенному физическому принципу, то нам нужно искать этому исторические свидетельства, т. е. следы ранних организационных форм в современных организмах. Это сделано в части В, и наше третье утверждение относится к ней.

Некоторую информацию о своем происхождении дают нам транспортные РНК — ключевые вещества трансляции. По-видимому, они указывают на естественный путь разрешения проблемы инициации нелинейной сети реакций — проблемы нуклеации. Все члены этой сети являются потомками одной и той же родоначальной копии, тРНК-предшественника. Мутанты квазивидового распределения этого предшественника могли накопиться прежде, чем начал работать организационный принцип гиперцикла. Будучи близкородственными мутантами, все адапторы и молекулы мРНК, а также их продукты трансляции функционируют весьма сходным образом (как мишени и как исполнители). Поэтому они автоматически «вовлекаются» в организацию с многими перекрестными связями, включающую некий цикл. Как показано в части В, этот цикл может постепенно стабилизироваться путем эволюционного развития специфичности связей, причем все они могут быть типа «репликаза — ее мишень» (такой тип связи все еще используется РНК-содержащими фагами). Реалистический гиперцикл можно исследовать экспериментально, например, при детальном изучении современного механизма трансляции.

Мы надеемся, что эта книга будет способствовать постановке адекватных вопросов, направленных на изучение проблем эволюции. Теория лишена

абсолютной ценности, если ее выводы нельзя проверить экспериментально. С другой стороны, теория должна давать нечто большее, чем простое объяснение экспериментальных фактов. Как сказал Эйнштейн: «Только теория может указать нам, какие эксперименты осмысленны».

В этом отношении наша книга написана не только для физика, который стремится к единообразному применению физических законов ко всей природе. Она адресована также химику, биохимику и биологу, чтобы подвинуть их на постановку новых экспериментов, которые способствовали бы более глубокому пониманию жизни как проявления «регулярности природы» и ее происхождения.

Нашу работу в значительной степени стимулировали дискуссии с Фрэнсисом Криком, Стэнли Миллером и Лесли Оргелом; эти дискуссии были равносильны для нас «давлению отбора», заставлявшему искать большую непрерывность в молекулярной эволюции. Особенно полезными были советы и замечания Кристофа Бибрихера, Ирвинга Эпштейна, Бернда Гутте, Дитмара Пёршке, Карла Зигмунда, Пола Вули и Роберта Вольфа. Рутхильд Винклер-Осватич предложила большинство иллюстраций и была всегда терпеливой и критичной собеседницей.

Спасибо им всем за помощь.

Геттинген,
6 ноября 1978 г.

*Манфред Эйген
Петер Шустер*

ЧАСТЬ А

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ГИПЕРЦИКЛА

1. Парадигма единства и разнообразия в эволюции

Почему существуют миллионы видов животных и растений несмотря на то, что молекулярный аппарат клетки в своей основе одинаков: один универсальный генетический код и макромолекулы определенной хиральности?

Современные генетики без колебаний немедленно ответят на первую часть этого вопроса. Разнообразие видов является результатом грандиозного ветвящегося процесса эволюции с мириадами отдельных шагов воспроизведения и мутаций. В процессе эволюции происходит отбор среди конкурентов, потребляющих общие пищевые ресурсы, хотя допускается также изоляция, смена ниши или даже взаимная толерантность и симбиоз — при наличии достаточно мягких селекционных ограничений. Дарвиновский принцип естественного отбора представляет собой принцип управления, дающий дифференцированную оценку генной популяции в отношении ее оптимальной приспособленности к среде. Строго говоря, он эффективен только при наличии подходящих граничных условий, которые в природе могут выполняться или не выполняться. В работах Фишера, Холдейна и Райта — основоположников главных направлений популяционной генетики — принципу естественного отбора была дана точная формулировка, показывающая его возможности и ограничения. Этот принцип опирается на общие свойства живых организмов, особенно на механизмы их воспроизведения. Последние зависят от ряда факторов, определяющих как генетическую однородность, так и неоднородность, которые были известны еще до установления детальных молекулярных механизмов наследственности (табл. 1).

Сознавая эту гетерогенность живого мира, действительно трудно понять причину его однородности на субклеточном уровне. Многие биологи просто объединяют все доклеточные эволюционные события и собирательно называют их «возникновением жизни». Конечно, если бы жизнь возникла в результате однократного колоссального акта творения и если бы

Таблица 1

Факторы естественного отбора (по Райту [1])

Факторы генетической однородности	Факторы генетической неоднородности
Дупликация генов	Мутации генов
Агрегация генов	Случайное деление агрегата
Митоз	Хромосомные аберрации
Конъюгация	Редукция (мейоз)
Сцепление	Кроссинговер
Ограничение размеров популяции	Гибридизация
Давление среды	Индивидуальная адаптивность
Кроссбридинг между подгруппами	Подразделение группы
	Локальная среда подгрупп

этот акт — как уникальное и экстраординарное событие, выходящее за пределы всего статистически возможного с точки зрения физики, — в прошлом имел место только один раз, то мы могли бы удовлетвориться подобным объяснением. Но любая дальнейшая попытка понять «как?» была бы тщетной. Случайность нельзя свести ни к чему, кроме случайности.

Однако то, что нам известно о молекулярной тонкой структуре даже простейших существующих ныне клеток, никак не свидетельствует в пользу такого объяснения. Закономерности строения этой очень сложной структуры не оставляют сомнения в том, что первая живая клетка скорее всего сама была продуктом длительного процесса эволюции, который должен был состоять из многих отдельных — но не обязательно экстраординарных — этапов. В частно-

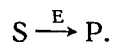
сти, генетический код можно представить как результат такого многошагового процесса эволюции [2], который, по-видимому, начался с однозначного кодирования лишь немногих из наиболее распространенных в первичных условиях аминокислот [3]. Хотя в коде не удастся усмотреть совершенной логической структуры в отношении всех окончательных соответствий, он далек от случайного, и невольно приходит в голову мысль, что здесь «сработал» какой-то оптимизационный принцип. Его можно назвать принципом наименьшего изменения, потому что структура кода такова, что на уровне аминокислот последствия точечных мутаций сводятся к минимальным изменениям. Избыточные кодоны, т. е. триплеты, кодирующие одну и ту же аминокислоту, расположены в соседних положениях таблицы кода, а кодоны для аминокислот, сходных по своим физико-химическим свойствам, обычно различаются только по одному из трех положений, как правило, первому или третьему. Чтобы такая оптимизация могла произойти в процессе эволюции, требуется испытание многих возможностей путем проб и ошибок, в том числе целого ряда вырожденных вариантов кодирования. Итак, доклеточная эволюция характеризовалась, вероятно, такой же степенью ветвления, какую мы находим на уровне видов, если только она управлялась тем же дарвиновским механизмом естественного отбора.

Однако нам не известны никакие варианты генетического кода, даже если рассматривать его тонкую структуру. С одной стороны, было бы совершенно неудовлетворительным допущение, что оптимальные кодовые соответствия возникли по простой случайности, которая произошла всего однажды и как раз в нужный момент времени, не допуская никаких альтернатив, которые несомненно привели бы к ветвлению кода на варианты с различной тонкой структурой. С другой стороны, столь же невероятным было бы допущение, что исторический путь доклеточной эволюции был однозначно задан детерминированными физическими событиями,

Результаты наших исследований заставляют полагать, что дарвиновской эволюции видов предшествовал аналогичный многоэтапный процесс молекулярной эволюции, который привел к созданию уникального аппарата клетки, использующей универсальный код. Этот код окончательно установился не потому, что он был единственно возможным, а потому, что здесь работал своеобразный механизм отбора «раз и навсегда», причем этот процесс мог начаться с любых кодовых соответствий. Отбор «раз и навсегда» является следствием гиперциклической организации [4]. Тщательный анализ механизмов воспроизведения макромолекул позволяет думать, что наличие каталитических гиперциклов — это минимальное требование для возникновения макромолекулярной организации, способной накапливать, сохранять и обрабатывать генетическую информацию.

II. Что такое гиперцикл?

Рассмотрим последовательность реакций, в которой на каждом этапе продукты — с участием дополнительных реагентов или без них — подвергаются дальнейшим превращениям. Если в такой последовательности какой-либо из продуктов идентичен исходному реагенту какой-либо предшествующей стадии, то такая система подобна *реакционному циклу*, а цикл в целом — катализатору. В простейшем случае катализатор — это отдельная молекула, например фермент, превращающий субстрат в продукт:



Механизм, который стоит за этой формальной схемой, требует по меньшей мере трехчленного цикла (рис. 1). Более сложные реакционные циклы, выполняющие фундаментальные каталитические функции, показаны на рис. 2 и 3. Цикл Бете — Вайцзекера [5] (рис. 2) вносит существенный вклад в поддержание высокой скорости высвобождения энергии в массивных звездах. Он, если можно так сказать, застав-

ляет Солнце светить и, следовательно, является одной из наиболее важных *внешних* предпосылок существования жизни на Земле. Не меньшее значение, по-видимому, имеет цикл Кребса, или цикл лимонной кислоты [6], изображенный на рис. 3, хотя он касается *внутреннего* механизма живого. Этот цикл реакций опосредует и регулирует метаболизм углеводов и жирных кислот в живой клетке и выполняет также важные функции в анаболических (биосинте-

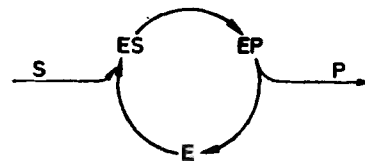


Рис. 1. Общий механизм ферментативного катализа по Михаэлису — Ментен. В этом процессе участвуют по меньшей мере три интермедиата: свободный фермент (E), комплекс фермент — субстрат (ES) и комплекс фермент — продукт (EP). Схема показывает, что каталитическое действие фермента эквивалентно циклическому воспроизведению интермедиатов при превращении субстрата (S) в продукт (P). Впрочем, она дает лишь формальное представление истинного процесса, который может включать в себя многоступенчатую активацию субстрата и индуцированные конформационные изменения фермента.

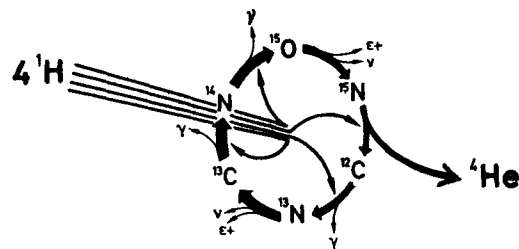


Рис. 2. Углеродный цикл, предложенный Бете и фон Вайцзекером, ответствен — по крайней мере частично — за высвобождение энергии в массивных звездах. Его компоненты — ^{12}C , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N и ^{16}O — постоянно воспроизводятся в ходе реакционного цикла. Циклическая схема в целом представляет собой катализатор, который превращает четыре атома ^4H в один атом ^4He с высвобождением энергии в виде γ -квантов, позитронов (ϵ^+) и нейтрино (ν).

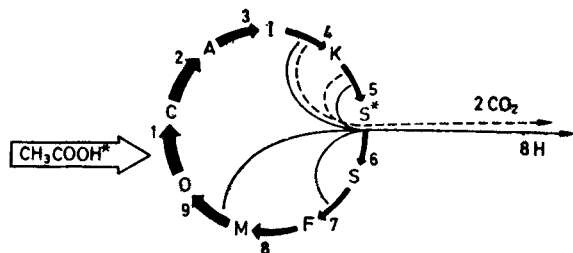


Рис. 3. Цикл трикарбоновых кислот, или цикл лимонной кислоты, — это общий каталитический аппарат биологического окисления «топливных» молекул. Полная схема цикла была предложена Кребсом, важный вклад в ее построение был внесен также Сент-Дьерди, Марциусом и Кнопом. Основные компоненты цикла: цитрат (C), *цис*-аконитат (A), изоцитрат (I), α -кетоглутарат (K), сукцинил-CoA (S*), сукцинат (S), фумарат (F), L-малат (M) и оксалоацетат (O). Ацетат вступает в цикл в активированной форме в виде ацетил-CoA (этап 1) и реагирует с оксалоацетатом и H_2O с образованием цитрата (C) и CoA ($+H^+$). Во всех превращениях участвуют ферменты и такие кофакторы, как CoA (этапы 1, 5, 6), Fe^{2+} (этапы 2, 3), NAD^+ (этапы 4, 5, 9), ТПФ, липоевая кислота (этап 5) и FAD (этап 7). На схеме не показаны дополнительные реагенты: H_2O (этапы 1, 3, 8), P_i и GDP (этап 6) и продукты реакций H_2O (этап 2), H^+ (этапы 1, 9) и GTP (этап 6). В результате всех реакций цикла происходит полное окисление двух ацетильных углеродов до CO_2 (и H_2O). За один оборот цикла генерируется 12 макроэнергетических фосфатных связей, причем одна из них образуется в самом цикле (GTP, этап 6), а 11 — в результате окисления $NADH$ и $FADH_2$ [три пары электронов переносятся к NAD^+ (этапы 4, 5, 9) и одна пара — к FAD (этап 7)].

NB: Хотя цикл в целом функционирует как катализатор благодаря воспроизведению интермедиатов, он не похож на *каталитический цикл*, изображенный на рис. 4. Несмотря на то что каждый этап цикла катализируется ферментом, ни один из этих ферментов не образуется в самом цикле.

CoA — кофермент А, NAD — никотинамидадениндинуклеотид, GTP — гуанозинтрифосфат, FAD — флавинадениндинуклеотид, ТПФ — тиаминпирофосфат, GDP — гуанозиндифосфат, P_i — фосфат неорганический.

тических) процессах. В обоих схемах высокоэнергетическое вещество превращается в продукты, бедные энергией, при сохранении, т. е. циклическом воспроизведении существенных промежуточных продуктов. Оба цикла были предложены примерно в одно и то

же время (1937—1938 гг.), хотя между ними нет никакой причинной связи.

Однонаправленность циклического воспроизведения интермедиатов, конечно, предполагает, что система находится в состоянии, далеком от равновесия, и всегда связана с расходом энергии, часть которой диссипирует в окружающую среду. С другой стороны, установление равновесия в замкнутой системе приведет к тому, что все стадии будут находиться в состоянии детального равновесия. Каталитическое действие в такой замкнутой системе будет микроскопически обратимо, т. е. оно будет происходить с равной эффективностью в обоих направлениях.

Теперь, пользуясь простой итерацией, построим иерархии реакционных циклов и зададим их частные свойства. Это означает, что на следующем этапе мы рассматриваем реакционный цикл, в котором по меньшей мере один, но, возможно, и все интермедиаты сами являются катализаторами. Отметим, что эти интермедиаты, будучи катализаторами, теперь остаются неизменными во время реакции. Каждый из них образуется из потока высокоэнергетического строительного материала с использованием каталитической поддержки от предшествующего интермедиата (рис. 4). При большом числе интермедиатов такая система становится очень сложной по составу и поэтому вряд ли может встретиться в природе. Самым известным примером является четырехчленный цикл, связанный с матричной репликацией молекулы РНК (рис. 5). Такого рода механизм исследовался *in vitro*: использовали реакционную среду, содержащую нуклеозидтрифосфаты четырех типов в качестве высокоэнергетических строительных материалов, а также фаговую репликазу, которая играла роль постоянного фактора среды [7, 8] (более детальное описание дано Кюперсом [9]). Каждая из двух цепей действует как матрица, инструктирующая синтез своей комплементарной копии, — как при фотографической репродукции.

Простейшим представителем этой категории реакционных систем является отдельный автокатализатор

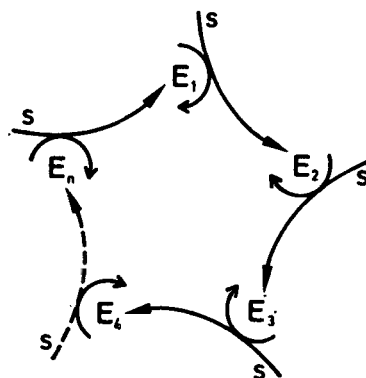
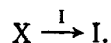


Рис. 4. Каталитический цикл представляет собой более высокий уровень организации в иерархии каталитических схем. Компоненты цикла $E_1 \rightarrow E_n$ сами являются катализаторами, которые образуются из каких-либо высокоэнергетических субстратов (S), причем каждый интермедиат E_i является катализатором для образования E_{i+1} . Каталитический цикл в целом эквивалентен автокатализатору, инструктирующему свое собственное воспроизведение. Для существования каталитического цикла достаточно, чтобы один из интермедиатов был катализатором для одной из последующих реакций.

или — в случае целого класса объектов I_i , несущих информацию, — самовоспроизводящаяся единица. Такой процесс формально может быть описан следующим образом:



В этой книге будут часто рассматриваться реакции такого типа; мы будем обозначать их символом ①.

Такой истинно самовоспроизводящейся формой является двухцепочечная ДНК (в отличие от одноцепочечной РНК) — обе ее цепи одновременно копируются полимеразой [10] (рис. 6). Эта же формальная схема применима и в случае прокариотической клетки, где все наследование осуществляется в основном независимо в каждой клеточной линии.

Кинетические уравнения как простых каталитических, так и автокаталитических систем при постоян-

ной концентрации субстрата содержат член первого порядка по концентрации катализатора. Кривые роста, однако, четко дифференцируют две эти системы. Количество продукта для простого каталитического процесса в указанных условиях растет во времени линейно, тогда как для автокаталитических систем характерен экспоненциальный рост.

Строго говоря, автокаталитическую систему уже можно называть гиперциклической, ибо она предстает

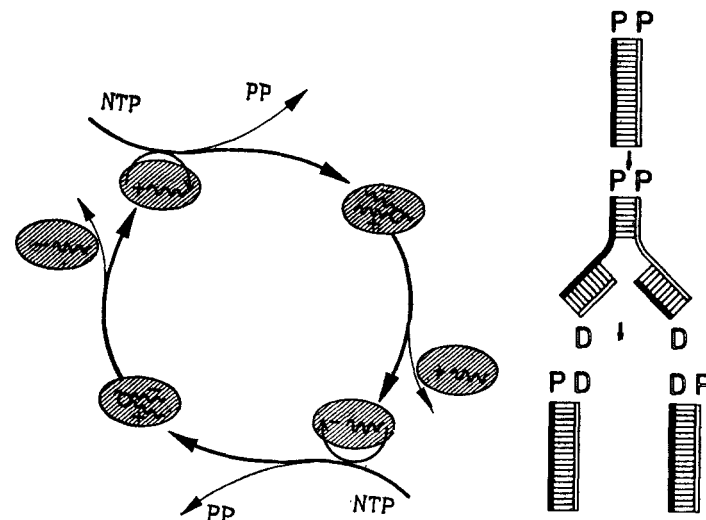


Рис. 5. Каталитический цикл, имеющий биологическое значение, — репликация одноцепочечной РНК. Интермедиаты (плюс- и минус-цепи) участвуют в цикле как матрицы для своего взаимного воспроизведения. Матричная функция эквивалентна избирательному катализу. Нуклеозидтрифосфаты (NTP) представляют собой высокоэнергетический строительный материал, а пиррофосфат (PP) является отходом реакций цикла. Комплементарное инструктирование, механизм которого будет обсуждаться в связи с рис. 11, является существенно автокаталитической функцией, т. е. функцией самовоспроизведения.

Рис. 6. Истинный процесс самовоспроизведения (одночлениный каталитический цикл) — репликация ДНК. Механизм этого чрезвычайно сложного процесса (см. рис. 12) обеспечивает связь каждой дочерней цепи (D) с соответствующей родительской цепью (P).

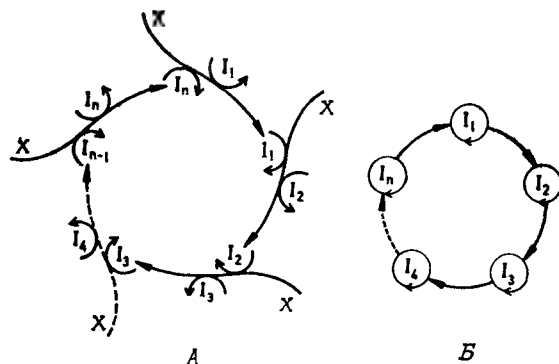


Рис. 7. Каталитический гиперцикл состоит из самоинструктурирующихся единиц I_i с двойными каталитическими функциями. В качестве автокатализатора или — в более общем случае — в качестве каталитического цикла интермедиат I_i способен инструктировать свое собственное воспроизведение, а кроме того, он оказывает каталитическое содействие воспроизведению следующего интермедиата (с использованием высокоэнергетического строительного материала X). Упрощенная схема (Б) показывает иерархию циклов.

влияет собой цикл катализаторов, которые сами являются циклами реакций. Мы, однако, ограничим использование этого термина такими системами, которые являются гиперциклическими по отношению к каталитической функции. В действительности это гиперциклы второй или более высокой степени, потому что они относятся к реакциям по меньшей мере второго порядка по концентрациям катализаторов.

Каталитический гиперцикл — это система, связывающая автокаталитические, или самовоспроизводящиеся единицы друг с другом посредством циклической связи. Такая система изображена на рис. 7. Интермедиаты I_1 — I_n как самовоспроизводящиеся единицы сами являются каталитическими циклами, например комбинациями плюс- и минус-цепей РНК, как показано на рис. 5. Однако процесс репликации как таковой должен прямо или косвенно стимулироваться дополнительными специфическими связями между различными репликативными единицами,

Реально такие связи могут обеспечиваться белками — продуктами трансляции предшествующих циклов воспроизведения РНК (рис. 8). Эти белки могут действовать как специфические репликазы или дегрессоры или же как специфические защитные факторы, предохраняющие от деградации. Связи между самовоспроизводящимися единицами должны образовывать наложенный цикл — лишь тогда система в целом будет подобна гиперциклу. По сравнению с системами, показанными на рис. 4 и 5, гиперцикл является самовоспроизводящимся в более высокой степени.

Простейшим представителем систем этого класса снова является (квази)одношаговая система, т. е. усиленный автокатализатор. Мы сталкиваемся с такой системой в случае инфекции клетки РНК-

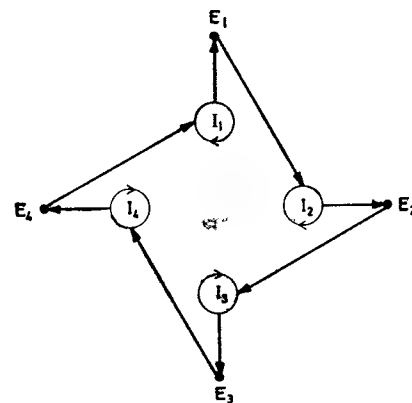


Рис. 8. Реалистическая модель гиперцикла второй степени, где носители информации I_i «выдают» инструкции двух типов: во-первых, для собственного воспроизведения и, во-вторых, для трансляции с образованием интермедиатов E_i второго типа, которые обладают оптимальными функциональными свойствами. Каждый фермент E_i катализирует воспроизведение следующего носителя информации I_i . Он может иметь и другие каталитические свойства, необходимые для осуществления процесса трансляции, метаболизма и т. д. В подобных случаях степень гиперциклической связи больше двух.

содержащим фагом (рис. 9). Если фаговая РНК (плюс-цепь) проникает в бактериальную клетку, то ее генотипическая информация транслируется аппаратом клетки-хозяина. Один из продуктов трансляции связывается с определенными факторами хозяина с образованием активного ферментного комплекса, который специфически реплицирует плюс- и минус-цепи фаговой РНК, действующие при воспроизведении как матрицы друг для друга [11]. Однако реп-

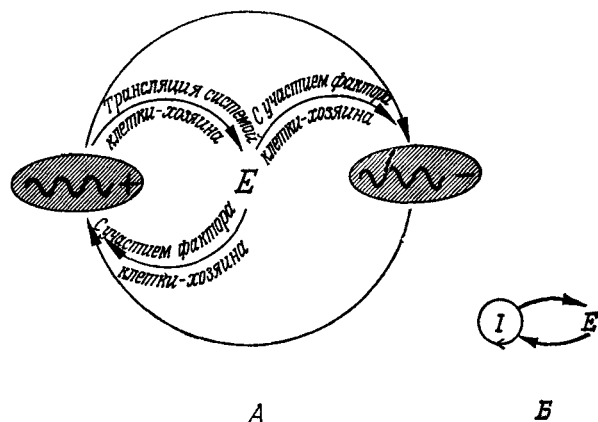


Рис. 9. Размножение РНК-содержащего фага в бактериальной клетке представляет собой простой гиперциклический процесс. Инфекционная плюс-цепь, используя аппарат трансляции клетки-хозяина, сначала инструктирует синтез белковой субъединицы (Е), которая связывается с другими белками клетки-хозяина с образованием фagosпецифичной РНК-репликазы. Этот репликазный комплекс узнает только определенные фенотипические особенности фаговой РНК, которые имеются как у плюс-, так и у минус-цепи благодаря симметрии определенных участков цепи РНК. В результате происходит всплеск синтеза фаговой РНК, которая — из-за гиперциклической природы — носит гиперболический характер (см. часть В, рис. 17), пока не наступит насыщение по одному из интермедиатов или пока не истощатся запасы метаболитов клетки-хозяина. Схема В показывает, что автокаталитическими или самоинструктивными свойствами может обладать всего один из интермедиатов при условии, что другие «партнеры» связаны с ним с помощью циклической обратной связи.



Рис. 10. Иерархия циклических реакционных сетей очевидна из сопоставления этих схем (→ химическое превращение, → каталитическое действие).

ликазный комплекс не размножает — в сколь угодно ощутимой степени — информационную РНК клетки-хозяина. В результате инфекции начинается гиперболический рост числа фаговых частиц, который в конце концов выходит на насыщение из-за ограниченности ресурсов клетки-хозяина.

Другой естественный гиперцикл может возникнуть в менделевских популяциях в начальной фазе видообразования — пока численности популяций малы. Для репродукции генов необходимо взаимодействие между двумя аллелями (М и F), т. е. между гомологичными участками в мужской и женской хромосомах, которые затем появляются в потомстве в перестроенной комбинации. Тот факт, что кинетические уравнения популяционной генетики менделеевских популяций [12] обычно не содержат гиперциклической нелинейности (которая ведет к гиперболическому, а не к экспоненциальному росту), объясняется насыщением, наступающим при сравнительно малых численностях популяций, когда скорость рождений (обычно) становится пропорциональной только численности самок.

Как видно из сравнения схем, показанных на рис. 10, гиперциклы представляют собой новый уровень организации. Этот факт проявляется в их уникальных свойствах. Не связанные друг с другом

самовоспроизводящиеся единицы гарантируют сохранение ограниченного количества информации, которое может передаваться от поколения к поколению. Это оказывается одной из необходимых предпосылок дарвиновского поведения, т. е. отбора и эволюции [13]. Подобно им, гиперциклы тоже селекционны, но, кроме того, они имеют интегрирующие свойства, которые делают возможной кооперацию между единицами, конкурирующими в других условиях. Более того, гиперциклы конкурируют даже еще более ожесточенно, чем дарвиновские виды, с любой самовоспроизводящейся единицей, не являющейся частью гиперцикла. Далее, они способны устанавливать глобальные формы организации благодаря свойству отбирать «раз и навсегда», которое не допускает сосуществования с другими гиперциклическими системами, если только они не стабилизированы связями более высокого порядка.

Простейший тип связи внутри гиперцикла — это прямая стимуляция или дерепрессия, которым в кинетических уравнениях соответствуют члены второго порядка для процессов образования. Члены для связей более высокого порядка могут войти тоже, и они, таким образом, определяют степень p гиперциклической организации.

Отдельные гиперциклы могут также связываться друг с другом с образованием иерархий. Это, однако, требует введения членов интерциклической связи, которые существенно зависят от степени организации. Чтобы установилось устойчивое сосуществование, для гиперциклов H_1 и H_2 , имеющих степени внутренней организации p_1 и p_2 , необходимы члены интерциклической связи степени $p_1 + p_2$.

Цель этой работы состоит в том, чтобы разработать детальную теорию той категории сетей реакций, которые мы окрестили *гиперциклами* [4], и обсудить их значимость для биологической самоорганизации, особенно в связи с возникновением трансляции — события, которое можно считать решающим этапом в доклеточной эволюции.

III. Дарвиновские системы

III.1. Принцип естественного отбора

В физике известны законы, которые не могут быть сведены к более фундаментальным принципам. Как аксиомы они абстрагированы из опыта, причем любые следствия из них не противоречат эксперименту. Типичные примеры — первый и второй законы термодинамики.

Дарвиновский принцип естественного отбора не относится к категории первичных принципов. Согласно популяционной генетике [14], естественный отбор — это следствие очевидных фундаментальных свойств популяций живых организмов, подверженных определенным внешним воздействиям. Этот принцип позволяет четко определить смысл термина «наиболее приспособленный к условиям среды», не сводя его лишь к простой тавтологии «выживание выживающих». В применении к природным популяциям с их изменчивыми и обычно неизвестными граничными условиями принцип все-таки дает нам объяснение самого факта эволюции и филогенетических взаимоотношений между видами. В этом и состояла основная цель Чарлза Р. Дарвина [15] и его современника Альфреда Р. Уоллеса [16] — дать более удовлетворительное обоснование принципу эволюционного происхождения.

На самом деле большинство работ по генетике популяций в настоящее время связано с более практическими проблемами, когда рассматривают распространение генетической информации по менделевским популяциям и оставляют в стороне такие академические вопросы, как, например: действительно ли свойство быть живым является *необходимой* предпосылкой для селекционного и эволюционного поведения. Тот факт, что очевидные атрибуты живых организмов — метаболизм, самовоспроизведение, конечность продолжительности жизни и мутабельность — достаточны для объяснения селекционного и эволюционного поведения при наличии соответствующих

ограничений, заставил многих современных генетиков думать, что эти свойства характеризуют *лишь* феномен жизни и не могут быть присущи неживым системам [14]. Опыты в пробирках [7], результаты которых заставляют думать, что здесь естественный отбор и эволюция происходят *in vitro*, интерпретировались как наблюдение постбиологических явлений, а не как демонстрация типичного и специфического поведения материи. Необходимо отметить, что действие естественного отбора обнаруживается даже в модах лазерного излучения, и анализ механизма их усиления говорит о том, что здесь имеется не только формальная аналогия. И тем не менее никто не решился бы назвать моду лазерного излучения «живой».

Такие проблемы вряд ли привлекут внимание тех, кто занимается изучением свойств реальных живых организмов, однако они приобретают первостепенное значение в связи с проблемой *происхождения жизни*. Здесь нам действительно нужно выявить *необходимые* предпосылки, чтобы найти такие молекулярные системы, которые были бы способны к эволюционной самоорганизации. Та сложность, с которой мы сталкиваемся на уровне процесса макромолекулярной организации, требует, чтобы этот процесс управлялся такими же принципами отбора и эволюции, какие действуют в мире живого.

Этим проблемам были посвящены недавние исследования (loc. cit.), как теоретические, так и экспериментальные. Далее мы вкратце остановимся на некоторых ранее полученных результатах, касающихся дарвиновских систем.

III.2. Необходимые предпосылки возникновения дарвиновских систем

Что составляет молекулярную основу отбора и эволюции? Очевидно, что такое поведение не является глобальным атрибутом любой произвольной формы материи, а обусловлено наличием особых свойств, которые необходимо определить.

Для того чтобы система обладала способностью к самоотбору, должно выполняться важное условие — она должна стабилизировать определенные структуры за счет остальных. Критерии такой стабилизации имеют динамическую природу, потому что решение о том, какой вид должен быть отобран, зависит от распределения конкурентов, имеющих в каждый момент времени. Другими словами, любая однажды отобранная структура не является статически устойчивой — она может стать неустойчивой, как только появятся другие, более «благоприятные» структуры или изменятся условия среды. Критерии оценки должны включать какой-нибудь элемент обратной связи, который приводил бы в соответствие ценность и динамическую устойчивость. Мутант с селективным преимуществом, однажды возникший вследствие некой флуктуации, должен иметь способность усиливаться в присутствии большого избытка менее приспособленных конкурентов. Таким образом, преимущество должно сопоставляться хотя бы с некоторыми из тех динамических свойств, которые ответственны за усиление. Лишь таким путем система может селекционно самоорганизоваться в отсутствие «внешнего селектора». Необходимое свойство обратной связи — это внутренне присущая способность к автокатализу, т. е. самовоспроизведение.

В работе [18], где был дан общий анализ с применением игровых моделей, мы указали те свойства материи, которые необходимы для дарвиновского поведения на молекулярном уровне. Эти свойства перечислены ниже.

1. *Метаболизм*. Как образование, так и разложение молекулярных видов должны быть независимы друг от друга и спонтанны, т. е. их движущей силой должно быть положительное сродство. Этого нельзя достичь ни в какой равновесной системе, где оба процесса взаимосвязаны микроскопической обратимостью, приводящей к устойчивому распределению всех конкурентов, присутствующих в системе. Сложность, т. е. наличие громадного числа альтернативных

структур в сочетании с пространственно-временными ограничениями, просто не допускает такого уравнивания и требует постоянного разрушения и образования новых структур. Отбор может действовать только на промежуточные состояния, которые образуются из высокоэнергетических предшественников и разрушаются, превращаясь в низкоэнергетические отходы. Способность системы использовать необходимые для этой цели свободную энергию и вещества называется метаболизмом. Необходимость поддержания системы достаточно далеко от равновесия за счет постоянной компенсации производства энтропии впервые была ясно осознана Эрвином Шредингером [19].

2. *Самовоспроизведение.* Конкурирующие молекулярные структуры должны обладать внутренней способностью инструктировать свой собственный синтез. Можно показать, что такая автокаталитическая функция является необходимой для любого механизма отбора, включающего дестабилизацию популяции в присутствии единственной копии вновь возникшего благоприятного мутанта. Кроме того, самокопирование необходимо для сохранения информации, накопленной в системе за предыдущий период. Постоянная деградация — необходимая предпосылка для наличия свойств 1 и 3 — в противном случае привела бы к полной утрате информации.

3. *Мутабельность.* Точность любого процесса самовоспроизведения при конечной температуре ограничена из-за теплового шума. Действие шума особенно заметно, если копирование идет быстро — вернее, если энергия взаимодействия для каждого элементарного шага копирования лишь ненамного выше тепловой энергии. Следовательно, мутабельность всегда физически связана со способностью к самовоспроизведению. Более того, она (логически) необходима для эволюции. Ошибки копирования — это основной источник новой информации. Как мы увидим, для темпа мутаций существует пороговое значение, при котором скорость эволюции макси-

мальна, но которое не может быть превышено без потери всей информации, накопленной в ходе эволюции.

Лишь такие макромолекулярные системы, которые обладают всеми тремя необходимыми свойствами, могут быть носителями информации в неограниченном по существу эволюционном процессе. Перечисленные свойства должны наследоваться всеми членами соответствующего макромолекулярного класса, т. е. всеми возможными альтернативами, или мутантами данной структуры, и далее — они должны эффективно проявляться в широкой области концентраций — от одной копии до макроскопических количеств. «Предпосылка реализуемости» исключает системы со сложным составом и структурой, в которых указанные свойства проистекали бы из случайного сочетания молекулярных взаимодействий, а не из общего физического принципа. Рассмотрим, например, нуклеиновые кислоты в сравнении с белками. Основным, присущим всем нуклеиновым кислотам свойством является воспроизведение, основанное на силах физической природы, от которых зависит уникальная комплементарность четырех оснований. Белки же имеют гораздо более широкие функциональные возможности, они могут обладать, в частности, инструктирующими и репродуктивными свойствами. Однако каждая отдельная функция является следствием специфической укладки полипептидной цепи и не может быть атрибутом всего класса белков. Иногда она даже полностью утрачивается в результате одной мутации.

Чтобы материальные системы были способны к селекционной самоорганизации, они должны наследовать физические свойства, допускающие метаболизм, т. е. превращение высокоэнергетических реагентов в бедные энергией продукты, и самовоспроизведение (с шумом). Эти предпосылки являются необходимыми. При подходящих внешних условиях они оказываются также достаточными для селекционного и эволюционного поведения.

III.3. Динамика отбора

Простейшая система, удовлетворяющая указанным необходимым условиям, может описываться системой дифференциальных уравнений следующего вида [4] ($\dot{x} = dx/dt$; t — время):

$$\dot{x}_i = (A_i Q_i - D_i) x_i + \sum_{k \neq i} w_{ik} x_k + \Phi_i, \quad (1)$$

где i — индекс, которым помечены все различные самовоспроизводящиеся молекулярные единицы и, следовательно, характеризующий их индивидуальную (генетическую) информацию. Символом x_i мы обозначаем соответствующую популяционную переменную (или концентрацию). Физический смысл других параметров станет очевидным из обсуждения этого уравнения. Данная система уравнений прежде всего включает в себя те самовоспроизводящиеся единицы i , которые присутствуют в рассматриваемой системе и которые могут быть пронумерованы от 1 до N . Она может быть расширена так, чтобы в нее вошли и всевозможные мутанты, часть из которых появляется в ходе эволюции.

В этих уравнениях, описывающих открытую систему, метаболизм представлен спонтанным образованием ($A_i Q_i$) и разложением ($D_i x_i$) молекулярного вида. «Спонтанность» означает, что обе реакции идут с положительным сродством и, следовательно, не являются взаимно обратимыми. Член A_i всегда содержит какую-либо стехиометрическую функцию $f_i(m_1, m_2, \dots, m_\lambda)$ концентраций высокоэнергетического строительного материала (λ классов), необходимого для синтеза молекулярного вида i , точная форма которой зависит от конкретных механизмов реакций. Этот высокоэнергетический строительный материал должен постоянно подводиться притоком вещества, а продукты реакций должны удаляться соответствующим оттоком (Φ_i). Член D_i , описывающий спонтанное разложение, линейно связан с x_i по обычному закону первого порядка. В более сложных системах как A_i , так и D_i могут включать в себя и другие функции концентраций, если соответствующие реакции катализируются ферментами или если между реакциями имеются дополнительные связи.

Самовоспроизведение — вторая предпосылка — проявляется в том, что член, описывающий образование, зависит от x_i . Прямая линейная зависимость является лишь простейшей формой автокатализа. Другие, более сложные, но все еще линейные механизмы, например комплементарное инструктирование или циклический катализ, можно рассматривать, как это будет показано, аналогичным образом. Нелинейный же автокатализ является главным объектом рассмотрения в этой части.

Мутабельность отражается в факторе качества Q_i , который может принимать любое значение между нулем и единицей. Этот фактор задает ту долю репродукции, которая происходит на данной матрице i с образованием ее точной копии. Конечно, имеется дополнительный член, относящийся к неточной репро-

дукции матрицы i , — $A_i(1 - Q_i x_i)$. Он отражает образование множества разнообразных «ошибочных копий», которые в большинстве случаев очень мало отличаются от вида i . Образование ошибочных копий i описывается соответствующими членами в кинетических уравнениях для его «родственников» k . В свою очередь, копия i получает вклады от этих «родственников» из-за ошибок в их репликации. Они учитываются суммой $\sum_{k \neq i} w_{ik} x_k$.

Параметр w_{ik} , задающий индивидуальный темп мутаций, обычно мал по сравнению с параметром скорости репродукции $A_i Q_i$ — его значение тем меньше, чем больше различие между i и k . Если присутствуют все виды и все их возможные мутанты учитываются индексами i и k (пробегающими все значения от 1 до N), то для ошибочных копий будет выполняться следующий закон сохранения:

$$\sum_i A_i (1 - Q_i) x_i = \sum_i \sum_{k \neq i} w_{ik} x_k. \quad (2)$$

Наконец, член Φ_i , задающий индивидуальный поток, или транспорт, описывает добавление или удаление вида i любым способом, кроме химической реакции. Он нужен для того, чтобы учесть метаболические превращения (см. выше). В большинстве случаев каждый вид вносит вклад в суммарный поток Φ_i в соответствии со своим изобилием:

$$\Phi_i = \Phi_t \frac{x_i}{\sum_k x_k}. \quad (3)$$

В эволюционных экспериментах суммарный поток можно подобрать так, чтобы обеспечивалось поддержание воспроизводимых глобальных условий — таких, как постоянство суммарной плотности популяции:

$$\sum_k x_k = \text{const} = c_n. \quad (4)$$

В этом случае поток Φ_i необходимо постоянно регулировать так, чтобы компенсировать избыточную общую продукцию, т. е.

$$\Phi_t = \sum_k A_k x_k - \sum_k D_k x_k = \sum_k E_k x_k. \quad (5)$$

Величину $E_i \equiv A_i - D_i$ мы называем «избыточной продуктивностью» матрицы i . Отметим, что ошибки не влияют на вид этой суммы вследствие уравнения сохранения (2).

Если, кроме того, отдельные потоки высокоэнергетического строительного материала также регулируются, задавая постоянные буферные уровни ($m_1, \dots, m_\lambda$) для каждого из λ классов, то стехиометрические функции $f_i(m_1, \dots, m_\lambda)$, входящие в выражения для кинетических параметров A_i , будут постоянны, и поэтому их явный вид можно не конкретизировать. Это ограни-

чение, при котором как количество неорганизованного материала, так и суммарное количество организованного материала поддерживаются на постоянном уровне путем регуляции потоков, мы будем называть ограничением «постоянной общей организации». Оно обычно выполняется в эволюционных экспериментах, например в проточном реакторе [9], или — в среднем — в опытах с серийными переносами [7]. Другое простое ограничение — это условие «постоянных потоков». В этом случае уровни концентраций являются переменными: они зависят от метаболизма при фиксированных притоках и оттоках. Оба ограничения приводят к тому, что система начинает проявлять ярко выраженное селекционное поведение при подходе к стационарному состоянию. Количественные результаты для обоих ограничений могут оказаться различными, но качественное поведение оказывается очень близким [4]. Поэтому здесь достаточно рассмотреть только один из двух предельных случаев. В природе характер ограничений может изменяться во времени, и, следовательно, они обычно не будут соответствовать никакой из этих простых крайних ситуаций — так же как в случае погодных условий обычно не выполняются простые термодинамические ограничения (например, постоянство давления, температуры и т. д.). Однако существующие принципы естественного отбора можно изучать только при контролируемых и воспроизводимых экспериментальных условиях.

Для ограничения постоянной общей организации кинетические уравнения (1) в сочетании с дополнительными условиями (2)—(5) принимают следующий вид:

$$\dot{x}_i = (W_{ii} - \bar{E}(t))x_i + \sum_{k \neq i} w_{ik}x_k, \quad (6)$$

где величину

$$W_{ii} = A_i Q_i - D_i \quad (7)$$

можно назвать (внутренней) селективной ценностью, а величину

$$\bar{E}(t) = \sum_k E_k x_k / \sum_k x_k \quad (8)$$

— средней избыточной продуктивностью, которая является функцией времени. Только когда популяционные переменные $x_k(t)$ становятся постоянными, $\bar{E}(t)$ достигает стационарного значения, которое является метастабильным, потому что зависит от заселенностей спектра мутантов. Для постоянных (т. е. не зависящих от времени) значений W_{ii} и w_{ik} нелинейная система дифференциальных уравнений (6) может быть решена. Приближенные решения селекционной задачи были опубликованы ранее. В последние годы точное решение было получено Томпсоном и Мак-Брайдом [20] и независимо Джонсом, Эннсом и Рангнекаром [21]. Выражения, полученные из точных решений и соответствующие второму порядку теории возмущений, находятся в

согласии с ранее опубликованными приближениями [4]¹. Следующее обсуждение основано на точных решениях Джонса и др. [21], которые дали элегантное количественное представление проблемы отбора.

III.4. Концепция квазивида

Отдельный вид не является независимой единицей из-за наличия связей. Сохранение суммарной численности популяции вынуждает все виды конкурировать друг с другом, в то время как мутабельность допускает еще некоторую кооперацию, особенно между близкородственными видами (т. е. видами i и k , для которых члены w_{ik} и w_{ki} не равны нулю).

Поэтому реорганизуем нашу систему следующим образом. Вместо того чтобы подразделять всю популяцию на N видов, введем новую систему N квазивида, популяционные переменные y_i которых являются линейными комбинациями исходных популяционных переменных x_i , причем их сумма, конечно, не изменяется:

$$\sum_{k=1}^N x_k = \sum_{k=1}^N y_k. \quad (9)$$

¹ Джонс и др. [21] отметили, что пренебрежение членом, соответствующим обратному потоку, $\sum_{k \neq i} w_{ik}x_k$, в работе [4]

незаконно при подходе к стационарному состоянию, потому что член $W_{mm} - \bar{E}(t)$ становится очень малым. Авторы ссылаются на уравнение II-49 из работы [4], где мутабельность намеренно не учитывалась (т. е. $Q = 1$), чтобы продемонстрировать природу решений, типичных для отбора. Однако они не обратили внимания на замечание, сделанное на стр. 482 в [4], что такое допущение может приближенно выполняться только в отношении доминирующего вида с четко выраженным селективным преимуществом, тогда как существование мутантов учитывается лишь членами w_{ik} . Приближения, полученные ранее (уравнения II-33а, II-43, II-59, II-69, II-72 в работе [4], см. также [22]), в действительности количественно согласуются с теми приближениями, которые можно получить из точных решений с помощью теории возмущений (уравнения (21) и (22) в [21] и (13), (18) и (19) из настоящей работы).

С другой стороны, мы хотели бы подчеркнуть, что считаем очень важным наличие точных решений, полученных Томпсоном и Мак-Брайдом [20] и Джонсом и др. [21]; это необычайно облегчает задачу создания связанной и последовательной концепции квазивидов.

Каким образом выполнить это новое подразделение, подсказывает структура дифференциальных уравнений (6). Оно соответствует аффинному преобразованию системы координат, хорошо известному из теории линейных дифференциальных уравнений. Для трансформированных популяционных переменных y_i получим новую систему уравнений:

$$\dot{y}_i = (\lambda_i - \bar{E}(t)) y_i. \quad (10)$$

Применение этой процедуры к нелинейным уравнениям (6) возможно благодаря тому, что член, ответственный за нелинейность, $\bar{E}(t)$, согласно уравнению (8), остается инвариантным при трансформации и теперь может быть выражен как среднее всех λ_i :

$$\bar{E}(t) = \sum_k \lambda_k y_k / \sum_k y_k. \quad (11)$$

Величины λ_i являются собственными значениями линейной динамической системы. Они, как и собственные векторы, которые связывают x_i с y_i , могут быть получены из матрицы, состоящей из коэффициентов W_{ii} и w_{ik} .

Физический смысл решений системы (10) очевиден. Любой квазивид (характеризующийся собственным значением λ_i и популяционной переменной y_i), собственное значение λ_i которого лежит ниже порога — среднего $\bar{E}(t)$ — будет вымирать. (Скорость изменения его численности отрицательна!) Соответственно численность каждого квазивиды с λ_i выше порога будет расти. Далее, порог $\bar{E}(t)$ является функцией времени и — согласно уравнению (11) — будет расти, поскольку система благоприятствует квазивидам, которым соответствуют большие собственные значения. Это будет продолжаться до тех пор, пока система не достигнет стационарного состояния:

$$\bar{E}(t) \rightarrow \lambda_{\max}, \quad (12)$$

т. е. средняя продуктивность будет расти, пока не сравняется с максимальным собственным значением. К этому моменту все квазивиды, кроме одного,

а именно того, которому соответствует максимальное собственное значение, окажутся вымершими. Их популяционные переменные должны обратиться в нуль.

Итак, дарвиновский отбор и эволюция могут характеризоваться экстремальным принципом. Он определяет тип поведения репликативных единиц при заданных ограничениях отбора.

Здесь можно видеть аналогию, например, с процессом приближения к равновесию — фундаментальным типом поведения материальных систем при ограничивающем условии изоляции, которое характеризуется общим экстремальным принципом. Экстремальный принцип (12) связан с критериями устойчивости Пригожина—Глансдорфа [23]. Как оптимизационный принцип, он справедлив также для определенных классов нелинейных динамических систем [21]. Далее, справедливость решений квазилинейной системы (10) не ограничивается окрестностью стационарного состояния.

Каков же физический смысл квазивиды? Вид в биологии — это группа особей, характеризующихся определенным фенотипом. На генотипическом уровне особи данного вида могут несколько различаться, но тем не менее их молекулы ДНК имеют весьма близкую структуру. Различаются же они последовательностью нуклеотидов. Рассматривая теперь такие молекулы — репликативные единицы, — мы используем именно эти различия в последовательности для того, чтобы дать определение (молекулярного) вида. Эти различия проявляются, конечно, и на уровне фенотипических свойств — таких, как скорость репликации, время жизни, темп мутирования и т. д.

Отдельный (молекулярный) вид не является, однако, истинным объектом отбора. Уравнение (10) говорит нам, что в результате отбора возникает скорее квазивид, т. е. организованная совокупность видов с определенным распределением вероятностей. Как таковой, он отбирается из всех других распределений. Под давлением отбора численности популяций всех квазивидов, кроме одного, в действительности должны

обращаться в нуль. Квазивид тесно связан с тем, что называется «диким типом» популяции.

Часто предполагают, что дикий тип — это стандартный генотип, который в распределении мутантов соответствует оптимально адаптированному фенотипу. Тот факт, что в случае фагового генома определение уникальной последовательности оказывается возможным, говорит в пользу этой точки зрения о доминировании стандартной копии. Однако более тщательное изучение распределения дикого типа фага Q_β (в лаборатории Ч. Вейсмана) [24] показало, что на самом деле лишь малая доля последовательностей идентична той, которая приписывается дикому типу; большинство же их представляет собой распределение копий с одной или несколькими ошибками, и только *среднее* по этому распределению аналогично последовательности дикого типа. Другими словами, стандартные копии могут составлять меньше (а иногда и много меньше) нескольких процентов всей популяции. Однако, хотя подавляющая часть популяции состоит из нестандартных типов, каждый индивидуальный мутант в этом распределении присутствует в очень малом количестве (по сравнению со стандартной копией). Полное распределение характеризуется *усредненной* последовательностью, которая идентична стандартной и, следовательно, определяет дикий тип. Квазивид, строгое определение которого было дано выше, представляет собой такое организованное распределение, характеризующееся одной (или большим числом) *усредненных* последовательностей. Типичные примеры распределения (относящиеся к РНК-содержащему фагу Q_β) приведены в табл. 2. Одна уникальная (усредненная) последовательность имеется только в том случае, если копия, идентичная стандарту, явно доминирует, т. е. если она имеет максимальную селективную ценность в пределах распределения. Мутанты, для которых W_{ii} очень близки к максимальным значениям, в среднем будут присутствовать в соответствующих больших количествах (см. табл. 2). Их наличие приведет к

Таблица 2

Распространенность, или обилие, стандартной последовательности в распределении дикого типа определяется фактором качества Q_m и ее превосходством σ_m . При данном числе нуклеотидов v_m фактор качества может быть вычислен из среднего качества копирования буквы $\bar{q}_m$ для нуклеотидов, которое определяется конкретным ферментативным механизмом считывания. Значения $\bar{q}_m$ и σ_m определяют также максимальное число нуклеотидов v_{max} , которое не должно превышать стандартной последовательностью, в противном случае квазивидовое распределение становится неустойчивым. Представленные ниже данные относятся к последовательностям РНК, состоящим из 4500 нуклеотидов (фаг Q_β).

Значения, приведенные в темных треугольниках таблицы А, указывают относительные распространенности стандартной последовательности в распределении дикого типа (в процентах) согласно уравнениям (18) и (25). Отрицательные числа означают, что распределение неустойчиво. В светлых треугольниках приведены пороговые значения v_{max} для заданных $\bar{q}_m$ и σ_m . Эти данные демонстрируют чувствительность v_{max} к параметру $\bar{q}_m$. Для хорошо адаптированного вида значение $1 - \bar{q}_m$ должно быть несколько выше, чем $1/v_m$ (например, $1 - \bar{q}_m = 0,0005$ для $v_m = 4500$ нуклеотидов, причем требуется, чтобы $\sigma_m \geq 10$).

Примечание к таблице		$\bar{q}_m$ — среднее качество копирования буквы			
Превосходство σ_m	v_{max}	0,9980	0,9990	0,9995	0,9998
	2	Неустойчиво (< 0)	Неустойчиво (< 0)	Неустойчиво (< 0)	Неустойчиво (< 0)
	20	346	693	1386	3466
	200	1498	2996	5991	14979
Примечание к таблице	v_{max}	0,9980	0,9990	0,9995	0,9998
	2	Неустойчиво (< 0)	Неустойчиво (< 0)	Неустойчиво (< 0)	Неустойчиво (< 0)
	20	1498	2996	5991	14979
	200	2649	5298	10597	26492

А

В таблице Б дан более реалистичский пример распределения квазивида, состоящего из $1 \cdot 10^9$ индивидов. Последовательности из 4500 нуклеотидов будут соответствовать 13 500 мутантов

Продолжение табл. 2

с одной ошибкой при допущении, что для каждого правильного нуклеотида (А, U, G или C) имеются три неправильные альтернативы. Опыты с РНК-репликазами показывают, однако, что замещения пуринов → пурины и пиримидинов → пиримидины происходят гораздо чаще, чем любые замещения перекрестного типа пуринов ↔ пиримидинов. Поэтому — чтобы быть ближе к реальности — мы примем, что для каждого нуклеотида имеется только одна неверная альтернатива. Соответственно кратность любой копии с k ошибками становится равной $\binom{4}{k}$. Вся совокупность 4500 различных мутантов с одной ошибкой была разбита на пять классов в соответствии с их вырожденными (средними) селективными ценностями.

Класс мутанта	Вырожденность класса	Принятая относительная селективная ценность W_{kk}/W_{mm}	Численность популяции отдельного мутанта (X вырожденность)
Без ошибок	1	1	$8,9 \cdot 10^7 (\times 1)$
Одна ошибка			
M_{1a}	1	0,99	$4 \cdot 10^8 (\times 1)$
M_{1b}	4	0,9	$5 \cdot 10^8 (\times 4)$
M_{1c}	495	0,3	$6,3 \cdot 10^4 (\times 495)$
M_{1d}	2000	0,1	$4,9 \cdot 10^4 (\times 2000)$
M_{1e}	2000	~ 0	$4,3 \cdot 10^4 (\times 2000)$
$\sum M_i$	4500		$2,2 \cdot 10^8 (\times 1)$
Много ошибок			
M_2	~ 10^7	~ 0	$< 30 (\times 10^7)$
$\sum M_{k>1}$	~ 2^{4500}	~ 0	$6,88 \cdot 10^8 (\times 1)$

Б

В классе M_{1a} имеется всего один мутант, очень близкий к стандартному типу. Его селективная ценность W_{kk} отличается от селективной ценности стандартного типа только на 1%. Класс M_{1b} содержит четыре вырожденных мутанта, селективные ценности которых отличаются от стандартной на 10%, тогда как для 495 мутантов класса M_{1c} значения W_{kk} составляют 30% от W_{mm} . Большая группа из 2000 мутантов имеет на порядок меньшее значение W_{kk} и столько же мутантов вообще нежизнеспособно, т. е. они воспроизводятся со скоростью, несравненно меньшей, чем скорость воспроизведения стандарта. Далее, всем копиям с числом ошибок более двух были приписаны значения

Продолжение табл. 2

$W_{kk} \ll W_{mm}$. Хотя это допущение может быть нереалистичным, оно не имеет серьезных последствий для численностей популяций индивидуальных последовательностей, которые крайне малы из-за большого числа разнообразных ошибочных копий. Несмотря на это, сумма всех копий с многими ошибками является в этом примере наибольшей группой, за ней следует сумма всех копий с одной ошибкой. С другой стороны, стандартный тип по своей распространенности далеко превосходит все другие индивиды в распределении квазивидов.

Был сделан другой вариант расчета, где относительная селективная ценность мутанта $1a$ с одной ошибкой была повышена с 0,99 до 0,9995. При этом основная часть распределения изменилась очень мало, а численность популяции мутанта $1a$ возросла до численности стандартного типа (т. е. обе они стали равными $8,4 \cdot 10^7$). Этот пример показывает границу применимости аппроксимаций, содержащихся в уравнениях (18) и (19), которые требуют выполнения неравенства $w_{km} \ll W_{kk} - W_{mm}$. Более строгий расчет дает численность популяции мутанта $1a$, составляющую примерно 60% от численности стандартного типа. Даже при малых различиях селективных ценностей стандарт остается явно доминирующим видом. Лишь в том случае, когда мутант с одной ошибкой отличается от стандарта так мало, что выполняется неравенство $W_{mm} - W_{kk} \ll 1/v_m$, он может считаться вырожденным и, следовательно, неотличимым от стандарта.

тому, что последовательность дикого типа будет несколько размыта в определенных положениях. Если два близкородственных мутанта имеют (почти) одинаковые селективные ценности, они оба могут входить в квазивид с (почти) равными статистическими весами. Насколько близки друг к другу должны быть значения W_{ii} для этих двух мутантов, чтобы они стали селекционно неразличимы, зависит от их «степени родства». Для отдаленных родственников соответствие должно быть гораздо более точным, чем для копий с одной ошибкой. Таким образом, специальному классу «обратимых нейтральных» мутантов может быть дано количественное определение. Конечно, существует второй, более широкий класс нейтральных мутантов, относящихся к различным квазивидам, которые вырождены по собственным значениям λ_i . Большинство этих нейтральных мутантов вымирает после своего появления, но некоторые из них могут распространиться в популяции и сосуществовать

с ранее установившимся квазивидом или даже вытеснить его. Это диффузионное распространение нейтральных мутантов можно анализировать только в рамках стохастической теории (см. ниже).

III.5. Реалистические аппроксимации

Выражение в явном виде для собственного значения отобранного квазивида может быть получено с помощью теории возмущений. Результат, соответствующий второму порядку теории возмущений, подобен выражению для $W_{\max}$, полученному ранее в работе [4] (уравнение II-33a):

$$\lambda_{\max} \approx W_{mm} + \sum_{k \neq m} \frac{w_{mk} w_{km}}{W_{mm} - W_{kk}}. \quad (13)$$

Здесь индекс m относится к тому (молекулярному) виду, который отличается наибольшей селективной ценностью. Эта аппроксимация годится только в том случае, если ни одно другое W_{kk} не оказывается слишком близким к этому значению и доминирующая копия m может считаться представительницей дикого типа. Табл. 2 показывает, насколько эффективным в действительности является это приближение для любой реально значимой системы. Чем больше информационное содержание, тем меньше индивидуальные значения w . Тем самым эта аппроксимация выявляет очень важный факт: отбор (под давлением) является исключительно жестким по отношению к дальним родственникам (чем меньше значения w_{mk} и w_{km} , тем ближе могут быть W_{kk} и W_{mm} — без каких-либо ограничений относительно m). Однако отбор является мягким по отношению к очень близким родственникам. Они будут присутствовать в распределении и тогда, когда их селективная ценность W_{kk} много меньше W_{mm} (или даже равна нулю). Если вторым слагаемым в уравнении (13) можно пренебречь (см. значения в табл. 2), то экстремальный принцип [уравнение (12)] может быть выражен в следующей форме:

$$W_{mm} > \bar{E}_{k \neq m}, \quad (14)$$

или

$$Q_m > \sigma_m^{-1}, \quad (15)$$

где

$$\bar{E}_{k \neq m} = \sum_{k \neq m} E_k x_k / \sum_{k \neq m} x_k \quad (16)$$

представляет собой среднюю продуктивность всех конкурентов отобранного дикого типа m и

$$\sigma_m = \frac{A_m}{D_m + \bar{E}_{k \neq m}} \quad (17)$$

является параметром превосходства доминирующего вида.

В том же приближении могут быть вычислены относительные стационарные численности популяций, причем для доминирующей копии

$$\bar{x}_m / \sum_{k=1}^N \bar{x}_k = \frac{W_{mm} - \bar{E}_{k \neq m}}{E_m - \bar{E}_{k \neq m}} = \frac{Q_m - \sigma_m^{-1}}{1 - \sigma_m^{-1}}, \quad (18)$$

а для копии с одной ошибкой

$$\bar{x}_{1k} / \bar{x}_m = \frac{w_{km}}{W_{mm} - W_{kk}}. \quad (19)$$

Это выражение остается верным, пока $w_{km} \ll W_{mm} - W_{kk}$ (см. табл. 2).

Приближения более высокого порядка могут быть получены с использованием $\lambda_{\max}$ независимо от того, в какой форме выражена эта величина. Уравнения (16)–(18) изменяются соответствующим образом.

Основываясь на этих приближениях, мы можем количественно характеризовать дарвиновское поведение макромолекулярных систем. Уравнение (13) показывает, в какой мере динамика отбора определяется индивидуальными свойствами доминирующего (стандартного) вида m , тогда как уравнения (18) и (19) указывают относительный вес стандартного вида и его мутантов (см. также табл. 2). Удивительно, насколько мала на самом деле доля стандартного вида в распределении дикого типа несмотря на то, что его физические параметры почти полностью определяют динамическое поведение распределения. Это дает квазивиду большую адаптационную и эволюционную гибкость и позволяет ему быстро реагировать на изменение среды.

Эти аппроксимации оказываются непригодны только в случае наличия двух или более доминирующих видов (см. табл. 2), которые являются (почти строго) нейтральными мутантами. Однако эти обратимые нейтральные мутанты могут быть объединены в селекционно неотличимый подкласс видов, который будет определять динамическое поведение как один доминирующий вид в соответствии с уравнениями, приведенными выше. Интересно отметить, что внутри квазивида нет отбора против обратимых нейтральных мутантов («обратными» являются такие мутанты, для которых w_{ik} и w_{ki} достаточно велики, чтобы гарантировать их воспроизводимое появление). Эти обратимые нейтральные мутанты, составляющие часть квазивида, необходимо отличать от неродственных нейтральных мутантов [w_{ik} и w_{ki} слишком малы, чтобы обеспечить их воспроизводимое появление согласно уравнению (18)]. Небольшое количество этих неродственных нейтральных мутантов может сосуществовать вследствие случайных флуктуаций [25]. Стохастическая теория показывает, что конкуренция между этими нейтральными видами представляет собой случайный дрейф, который ведет к вымиранию и недетерминированному «выживанию выживающего», а также к некоторому размножению и распространению новых

мутантов — явлению, которое генетики [26] называют недарвиновским поведением (т. е. выживанием без селективного преимущества). Следует понимать, что стохастическое поведение неродственных нейтральных мутантов, хотя оно и не было предсказано Дарвином и его последователями, не противоречит тем свойствам, которые ведут к детерминистическому дарвиновскому поведению. Напротив, отбор обратимых нейтральных мутантов находится в согласии с дарвиновским принципом, если его понимать правильно — как выводимый физический закон, который затем применяется к понятию квазивида.

III.6. Обобщения

При количественном представлении дарвиновской системы уравнениями (2) и (6) мы сделали ряд специальных допущений, касающихся структурных предпосылок и внешних ограничений. В этом разделе мы попытаемся установить, насколько далеко можно обобщить эти допущения без потери характерных особенностей дарвиновского поведения.

1. *Члены кинетических уравнений.* Линейные члены, описывающие автокаталитическое образование и разложение, протекающие как процессы первого порядка, могут быть заменены более общими выражениями. Для ферментативных механизмов самой общей является формула Михаэлиса — Ментен

$$\text{Скорость} \sim \frac{x_i}{1 + a_i x_i} \quad \text{или} \quad \frac{x_i}{1 + \sum_k a_k x_k},$$

которая заменяет простую зависимость от x_i . Было показано [4], что для автокаталитических механизмов этого типа отбор остается эффективным и при малых численностях популяций, т. е. в области, которая является критической для отбора. Насыщение не предотвращает размножения мутантов, имеющих преимущество, но может допустить определенное сосуществование, обусловленное переходом от экспоненциального роста к линейному при механизме без ограничений.

Вообще говоря, если порядок реакции определяется членом x_i^k , то дарвиновское поведение будет наблюдаться при

$$0 < k \leq 1.$$

Для $k = 0$ сосуществование приведет к лимитированному росту. При ограничении постоянных потоков такая ситуация может возникнуть для самовоспроизводящихся видов в том случае, если их скорость образования ограничена постоянной скоростью поступления высокоэнергетического строительного материала. Виды, которые потребляют разные (взаимно независимые) пищевые ресурсы, не будут конкурировать друг с другом. Независимые пищевые ресурсы будут представлять различные «ниши», что приведет к сосуществованию. Многочисленные вариации

различных видов часто обязаны своим существованием подобным механизмам, последствия которых находятся в полном согласии с дарвиновской теорией.

Для показателей $k > 1$ картина более детально проанализирована в части Б данной книги. В этом случае происходит крайне жесткий отбор, причем некоторые его следствия несовместимы со взглядами Дарвина, особенно в связи с проблемами наследования.

2. *Автокатализ.* Как обсуждалось в разд. II, прямое самовоспроизведение является лишь простейшим примером в классе линейных автокаталитических механизмов. В общем случае самовоспроизведение может осуществляться посредством циклического каталитического процесса. Например, фаги, содержащие одноцепочечную РНК, воспроизводятся путем взаимного ин-структирования с помощью двух комплементарных цепей. Кинетические уравнения для такого двухчленного каталитического цикла [4] дают два собственных значения для доминирующего вида:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{D_+ + D_-}{2} \pm \sqrt{A_+ A_- Q_+ Q_- + \frac{1}{4} (D_+ - D_-)^2}. \quad (20)$$

Эти выражения основаны на таких же аппроксимациях, как и уравнение (13), — не учитываются члены, соответствующие мутациям. Одно из этих собственных значений, если оно положительно (т. е. $A_+ A_- Q_+ Q_- > D_+ D_-$), заменяет W_{m} , относящееся к самовоспроизводящейся единице. Здесь кинетические параметры обеих цепей вносят равный вклад (среднее геометрическое) в селективную ценность. Оба они должны быть оптимизированы, чтобы имело место оптимальное функционирование. Везде, где важны фенотипические свойства цепей РНК, эквивалентность легче всего достигается при помощи структурной симметрии (см. тРНК, миди-вариант РНК Q_β [27]). Второе, всегда отрицательное собственное значение относится к процессу «уравновешивания» плюс- и минус-цепей, концентрации которых затем будут находиться в фиксированном отношении. Как только это уравновешивание достигнуто, плюс- и минус-цепи действуют как одна репликативная и конкурирующая единица.

Общее рассмотрение каталитических циклов показало [4, 20—22], что они сходны с простыми самоинструктирующимися системами. n -Членный цикл тоже характеризуется одним положительным собственным значением, которое соответствует селективной ценности отдельной самовоспроизводящейся единицы. В это собственное значение вносят вклад каталитические свойства всех членов, в простейшем случае — в виде среднего геометрического значений AQ , отсюда требование конечности значений AQ для всех членов цикла. Далее, n -членный цикл характеризуется $(n-1)$ отрицательными собственными значениями, которые отражают внутреннее уравновешивание концентрационных отношений всех членов цикла.

3. *Мутации.* Основной источник мутаций, особенно на ранних стадиях эволюции, — это неверное копирование, т. е. включение

нуклеотида с некомплементарным основанием в процессе репликации. Опыты с фагом Q_β показывают, что вероятности ошибочной замены данного пурина или пиримидина его гомологом значительно отличаются от вероятностей ошибочной замены пурина одним из пиримидинов или *vice versa* [24]. При формальном рассмотрении с использованием параметров Q и ω отдельные виды мутаций — такие, как точечная мутация или мутация со сдвигом рамки вследствие делеции или вставки, — не различаются, хотя эти различия, конечно, важны при исследовании функциональных свойств мутантов. При формальном рассмотрении безразличны также причины мутаций — будь то неверное считывание при репликации, химически индуцированные изменения или радиационные повреждения. Иногда бывает необходимо некоторые мутации связывать скорее с членом, описывающим разложение (см. ниже), однако это не влияет на формальную структуру уравнений.

4. *Разложение.* Мутации, обусловленные внешними воздействиями (например, радиацией), следует учитывать в члене, описывающем разложение. Вообще говоря, разложение вида i может привести к появлению другого вида — k , который состоит только из фрагментов i . Такие процессы тоже не изменяют формальной структуры дифференциальных уравнений, если принять во внимание соответствующие уравнения сохранения.

5. *Внешние ограничения.* Явный вид решений селекционных уравнений зависит от наложенных ограничений. Ранее мы подробно обсудили случай постоянной общей организации. Сходные, хотя количественно другие, результаты получаются для ограничения постоянных потоков [4, 28, 29]. Внешние регулируемые параметры могут, конечно, включать в себя временные (например, любые периодические) изменения. Это может вести к механистическим преимуществам, но не изменяет существенных предпосылок и последствий дарвиновского поведения. Принцип экстремума (12) приобретает в этом случае следующий общий вид:

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \bar{E}(t) dt = \lambda_m. \quad (21)$$

Дальнейшее обобщение принципа экстремума удалось получить Джонсу и др. [21].

Отбор квазивида при наличии конкурентов может рассматриваться также в растущей системе. Будет показано, что нестационарные системы можно рассматривать в общем виде после простой процедуры нормировки.

6. *Стохастическая теория.* Последнее обобщение имеет более принципиальный характер. Детерминистические кинетические уравнения, вообще говоря, описывают среднее поведение ансамблей, состоящих из большого числа индивидов. Элементарные же процессы могут описываться только с помощью вероятности реакций. Игровые модели, разработанные вместе с Винклер-Осватич [18], четко демонстрируют три основных типа поведе-

ния, которые могут рассматриваться стохастической теорией: а) внутренний самоконтроль флуктуаций, как это имеет место в окрестности устойчивого стационарного состояния и, в частности, при термодинамическом равновесии; б) самоусиление флуктуаций, характеризующее неустойчивость; и в) безразличие к флуктуациям, приводящее к случайному дрейфу.

В первом случае флуктуации важны только при малых численностях популяции и означают просто неопределенность в любом мгновенном микросостоянии. Для макросостояний, которые могут быть исследованы экспериментально, они дают ожидаемые значения в пределах вычислимых средних флуктуационных интервалов.

Во втором случае детерминистическое поведение ограничивается ответом на данную флуктуацию. Другими словами, этот детерминизм типа «если — то» предсказывает, что случится, если произойдет определенная флуктуация, и точность предсказания растет с увеличением флуктуации. Возникновение же самой флуктуации, однако, непредсказуемо, и эта микроскопическая неопределенность отображается на макроскопическом уровне через детерминистический в конечном счете процесс усиления. Этот случай особенно важен для дарвиновских систем. Большинство мутаций представляют собой флуктуации первого типа, т.е. они не дают никакого селективного преимущества и не угрожают стабильности дикого типа. После возникновения они исчезают детерминистическим образом, как и в случае равновесия. Однако существуют такие мутации, которые несут с собой селективное преимущество, и они имеют тенденцию усиливаться, т.е. порождают неустойчивость. Достигнут ли они успеха в завоевании доминирующего положения, зависит от величины их селективного преимущества и от размера флуктуации. Отдельная копия имеет довольно высокие шансы на вымирание, прежде чем она успеет воспроизвестись, особенно если ее значение W только ненамного больше, чем $E(t)$. Стохастическая теория показывает, что для малых преимуществ, т.е. когда $(W_{m+1} - W_m) \ll W_m$, размер флуктуации должен увеличиться до определенной величины, т.е. до числа копий, которое соответствует величине $W_m/(W_{m+1} - W_m)$, прежде чем вероятность роста флуктуации станет больше, чем $1 - e^{-1}$. Другими словами, только мутанты, характеризующиеся заметными преимуществами, будут детерминистически влиять на эволюционное поведение. Близкие к нейтральным мутанты ведут себя стохастически — почти как истинно нейтральные мутанты — и, следовательно, соответствуют третьей категории игр, которые приводят к случайному дрейфу.

Нейтральные мутанты, возникающие с высокой частотой, конечно, являются частью данного квазивида и как таковые несколько стабилизируются вследствие конечности темпа мутаций. Тем самым они используют флуктуационный ответ, что было характерно для первой категории. Поскольку подобная связь довольно слаба, относительные численности нейтральных родственников могут испытывать очень большие флуктуации. Неродственные (т.е. очень редкие) нейтральные мутанты, с другой

стороны, можно рассматривать как другой квазивид, собственные значения которого имеют ту же величину, что и у дикого типа. Большая часть этих нейтральных квазивидов должна вымирать, но если им удалось размножиться, то они могут стать устойчивыми и даже вытеснить прежний дикий тип («выживание выживающего»). Этот тип поведения может быть получен только из стохастической теории. Были сделаны соответствующие расчеты для распространения генов в менделевских популяциях, в частности Кимурой [25] и его школой.

Итак, эволюция является детерминистическим процессом в отношении своего прогрессивного характера. Всегда имеет место успешная конкуренция дикого типа с мутантами, имеющими меньшие преимущества, сосуществование нейтральных или почти нейтральных близкородственных мутантов и рост численности нового квазивида, имеющего явное преимущество. Однако эволюция не является детерминистической в отношении временной последовательности появления мутантов, а также в отношении генетического дрейфа, вызванного наличием неродственных нейтральных мутантов. В действительности удается закрепиться лишь малой доле этих нейтральных квазивидов. Редкие нейтральные мутации могут, таким образом, быть более важными на поздних, нежели на ранних этапах эволюции, когда еще возможны многие изменения, дающие преимущество и возникающие со сравнительно высокой частотой.

III.7. Информационное содержание квазивида

В нашем подходе к молекулярной эволюции мы еще не встречались в явном виде с понятием генетической информации. Мы определили (молекулярный) вид как репликативную единицу с определенным информационным содержанием, выраженным в специфическом расположении молекулярных символов. Основываясь на сходстве между такими различными расположениями символов, мы пришли к понятию квазивида. Для вывода критериев отбора и эволюции оказалось достаточным, как и в популяционной генетике, отметить индивидуальные различия в генетической информации и связать их с ха-

актерными динамическими свойствами, выраженными через селективные ценности W_{ii} .

С другой стороны, при таком подходе остаются без ответа вопросы такого типа: «Сколько информации может быть накоплено в данном квазивиде?» или «Где находится предел репродукционной способности квазивида и, следовательно, какова его эволюционная сила?» Поэтому теперь мы сформулируем более точно понятие информации.

В теории связи информационное содержание сообщения, состоящего из v_k символов, выражается следующим образом:

$$I_k = v_k i, \quad (22)$$

где i — среднее информационное содержание одного символа. По Шеннону, i можно связать с распределением вероятностей символов [30, 31]:

$$i = -K \sum_j p_j \ln p_j, \quad (23)$$

причем

$$0 < p_j < 1 \quad \text{и} \quad \sum_j p_j = 1. \quad (24)$$

Константу K обычно берут равной $1/\ln 2$ для того, чтобы получить единицу «бит/символ». В общем случае алфавит состоит из нескольких классов символов (например, для нуклеиновых кислот $\lambda = 4$). Практическое использование уравнения (23) ограничивается такими ситуациями, когда известны априорные вероятности всех символов и когда число символов в сообщении достаточно велико, чтобы можно было использовать средние значения. Чтобы учесть все кооперативные эффекты или избыточности, влияющие на распределение вероятностей, может оказаться необходимым знать вероятности всех альтернативных λ^v комбинаций символов.

В данном случае нас интересует не столько статистическая априорная вероятность символа, сколько вероятность того, что данный символ правильно воспроизведется генетическим механизмом, какой бы ни была его сложность на разных уровнях организации. Эта вероятность относится к динамическому процессу переноса информации и поэтому должна определяться экспериментально из кинетических данных (везде, где это возможно; см. ниже). Обозначим вероятности правильного воспроизведения символов через q_j . Сообщение, состоящее из v_i (молекулярных) символов, будет правильно воспроизводиться с вероятностью, или фактором качества:

$$Q_i = \prod_{j=1}^{v_i} q_{ij} \equiv \bar{q}_i^{v_i}. \quad (25)$$

Хотя имеется всего λ классов символов, фактор качества для каждого символа в сообщении может зависеть от конкретного окружения символа, так что определение среднего геометрического $\bar{q}_i$ может потребовать рассмотрения различных кооперативных эффектов, специфически связанных с сообщением « i ». Тем не менее для любого данного сообщения i среднее $\bar{q}_i$ может быть определено, и оказывается, что для данного ферментативного аппарата воспроизведения эти средние можно использовать практически во всех случаях, когда сообщение достаточно велико. Более того, отдельные значения q обычно так близки к единице, что вместо среднего геометрического можно взять среднее арифметическое, т. е.

$$\left(\prod_{j=1}^{\nu_i} q_{ij} \right)^{1/\nu_i} \approx \frac{\sum_{j=1}^{\nu_i} q_{ij}}{\nu_i}, \quad \text{если } (1 - q_{ij}) \ll 1. \quad (26)$$

Уравнение (25) тогда выражает информационно-теоретический аспект воспроизведения, где $\bar{q}$, однако, относится к динамической, а не к статической вероятности. На численные значения $\bar{q}$ могут влиять все особенности механизма воспроизведения символов, включая любую статистическую избыточность, которая уменьшает вероятность ошибки в процессе копирования. Природа изобрела искусные копирующие устройства — от комплементарного узнавания оснований до изощренных ферментативных механизмов контроля и коррекции.

Генетическое воспроизведение — это непрерывно самоповторяющийся процесс, и этим он отличается от простой передачи информации через канал с шумом. При каждой отдельной передаче требуется не только простое восстановление смысла сообщения — при наличии определенной избыточности некоторая доля символов всегда могла бы воспроизводиться неточно. Необходимо также предотвратить постепенное накопление ошибок в последовательных циклах воспроизведения. Другими словами, некоторая доля абсолютно правильных копий дикого типа должна иметь возможность успешно конкурировать со всей совокупностью ошибочных копий. Только таким путем дикий тип может устойчиво сохраняться в распределении, иначе произойдет медленное рассеяние информации (теперь в ее семантическом смысле, т. е. под информацией понимается копия с оптимальным значением W_{ii}), пока в конце концов она не будет нацело потеряна.

Условие, которое гарантирует устойчивое сохранение информации, — это критерий отбора [уравнение (14) или (15)]. В общем виде этот критерий можно записать как

$$Q_m > Q_{\min} = \sigma_m^{-1}, \quad (27)$$

и теперь он применим к любому механизму воспроизведения, даже если σ_m нельзя выразить в такой простой форме, как для линейного механизма [см. уравнение (17)]. Если объединить критерий отбора, полученный из динамической теории, с информационным аспектом, который выражается уравнением (25), то мы получим важное пороговое соотношение для максимального количества информации, которое может содержаться в квазивиде:

$$\nu_{\max} = \frac{\ln \sigma_m}{1 - \bar{q}_m}. \quad (28)$$

Число молекулярных символов в самовоспроизводящейся единице ограничено, причем предельное значение обратно пропорционально средней вероятности ошибки на символ: $1 - \bar{q}_m$.

Имеется и другой способ формулировки этого важного соотношения. Ожидаемое значение ошибки в последовательности ν_m символов $\epsilon_m = \nu_m(1 - \bar{q}_m)$ всегда должно оставаться ниже строго определенного порога

$$\epsilon_m < \sigma_m, \quad (29)$$

иначе информация, накопленная в эволюционном процессе, будет потеряна из-за катастрофы ошибок.

В табл. 2 приведены примеры, показывающие значимость уравнения (28). Порог не очень чувствителен к величине функции превосходства, но σ_m должна быть больше единицы (т. е. $\ln \sigma_m > 0$), чтобы гарантировать конечность значений для $\nu_{\max}$. На практике (см. ниже) $\ln \sigma_m$ обычно лежит между единицей и десятью. Формула (28) позволяет получить количественную оценку эволюционного потенциала, обеспечиваемого любым конкретным механизмом воспроизведения. Она показывает, например, что

вероятность ошибки, равная 1% (т. е. точность копирования символов равна 99%), достаточна лишь для того, чтобы правильно воспроизводить количество информации, не большее, чем несколько сотен символов (в зависимости от значения $\ln \sigma_m$), или что для поддержания информационного содержания такого большого генома, как у *E. coli*, необходимо, чтобы ошибки происходили не чаще, чем одна на 10^6 — 10^7 нуклеотидов. Это соотношение поддается экспериментальной проверке, и ниже мы сообщим результаты соответствующих измерений. Уравнение (28) дает также количественное выражение того, что в популяционной генетике было названо «генетическим грузом» — понятие, важность которого была отмечена очень давно.

Результаты этого раздела можно резюмировать следующим образом. Любой механизм селекционного накопления информации характеризуется верхним пределом для числа букв, располагаемых в определенном порядке. Если этот предел превзойден, то порядок (т. е. эквивалент информации) при последовательных воспроизведениях будет постепенно исчезать. Устойчивость информации эквивалентна внутренней устойчивости квазивида. Она основывается на конкуренции в такой же степени, как и отбор квазивида. Однако два квазивида могут сосуществовать, тогда как превышение порога приводит к полной потере генетической информации. Итак, внутренняя устойчивость распределения квазивидов является более характерным атрибутом дарвиновского поведения, нежели их «борьба за существование».

IV. Порог ошибок и эволюция

IV.1. Моделирование на ЭВМ катастрофы ошибок

Физическое содержание порогового соотношения [уравнение (28)] может быть проиллюстрировано на примере небольшой машинной игры (табл. 3). Цель состоит в том, чтобы построить осмысленное сообщение из более или менее случайной последовательности

Таблица 8

Самокоррекция предложений является результатом эволюционной игры, пример которой дает эта таблица

Контрольное предложение:

TAKE ADVANTAGE OF MISTAKE

Это предложение было выбрано потому, что оно дает «селективно выгодную информацию» в отношении механизма эволюции. Его специальная форма допускает замыкание в цикл, если между отдельными словами вводятся функциональные связи (как это и будет сделано в части Б). При использовании кода, в котором каждая буква (и интервал между словами) представляется квинтетом бинарных символов, информационное содержание последовательности составляет $v_m = 125$ бит, допуская примерно $4 \cdot 10^{37}$ альтернатив. Это исключает чисто случайное появление информации. Последовательности букв, приведенные в этой таблице для ряда генераций, были выбраны как типичные для всей популяции последовательностей в памяти ЭВМ.

Исходная последовательность: BAK GEVLNT GUPIF LESTKKM

Качество копирования буквы $\bar{q}_m$: 0,995

Селективное преимущество на бит: 10

Генерация 1	RAK GEVNNT GUPQF KESTKKM
Генерация 5	NAK AEZ,NS GEPOF MESTMKU
Генерация 10	VAKF ADVINT.GE OF MISDIKE
Генерация 16	TAKE ADVANTAGE OF MISTAKE
(цель достигнута)	

Первый пример показывает, что эволюция очень эффективна вблизи критического значения $(1 - \bar{q}) \approx 1/v_m$, которое при $v_m = 125$ дает $\bar{q}_m = 0,992$. Контрольное предложение обычно удается составить через 20 (± 6) генераций начиная со случайной последовательности букв для любого значения $\bar{q}$ между 0,995 и 0,990. Эта высокая эффективность вблизи порога становится еще более очевидной, если сравнить эволюционный прогресс, достигнутый к данной генерации, для разных значений $\bar{q}_m$:

Продолжение табл. 3

Исходная последовательность: BAK GEVLNT GUPIF LESTKKM
 Селективное преимущество на бит: 10

$\bar{q}_m$	Лучшая последовательность через 11 генераций	Число ошибок
0,999	LAKD AEV,NTAGU AF KISTQKM	9
0,995	TAKE ADVINT GE OF MISTAKE	2
0,990	TAKEBADVINTAGE OF MISXAKE	3
0,985	VATA ADBKMDI DHOD PCSYBKE	18

Аналогичная картина наблюдается для распада информации при $v_m > v_{\max}$. При вероятности ошибки $(1 - \bar{q}_m) = 1,5\%$ селективное преимущество на бит, равное 2,5, соответствует значению σ_m около 5. При таких условиях информация становится неустойчивой. Однако для малых селективных ценностей (как в данном примере) распад (или накопление) информации является сравнительно медленным процессом.

Исходное предложение: TAKE ADVANTAGE OF MISTAKE
 Качество копирования буквы $\bar{q}_m$: 0,985
 Селективное преимущество на бит: 2,5

Число генераций	Лучшее предложение	Число ошибок
1	TAKE ADVANTAGE OF MISTAKE	0
5	TAKF IDVALTAGE OF MISTAKE	3
10	TALF ADVALTACE OF MISTAKI	5
20	DAKE ADUAVEAGE OF MJUTAKE	6
40	TAKE ADVONTQCU OF MFSTIME	7
71	TAKEB PVALTAGI LV MISTIKE	8

71 генерация для $\bar{q}_m = 0,97$

PAMEBADTAMOACFNQEBAISTBMF 18

Сравнение двух последних строчек (относящихся к генерации 71) показывает, что при вероятности ошибки 3% ($\bar{q}_m = 0,97$) распад идет намного быстрее.

В другом примере (селективное преимущество на бит = 10) при $\bar{q}_m = 0,985$ порог еще не пройден, так что информация устойчива, как можно видеть из таблицы, приведенной ниже, где процесс начинается с правильного предложения.

Исходное предложение: TAKE ADVANTAGE OF MISTAKE
 Качество копирования буквы $\bar{q}_m$: 0,985
 Селективное преимущество на бит: 10

Продолжение табл. 3

71 генерация Выборка из 8 типичных предложений	Число ошибок
TAKE ADVANTAGE OF MISTAKE	0
TAKE ADVANTAGIPOF MISTAKE	2
TAKE ADVANTAGE OF MISTAKE	0
TBKE IDVANTAGE OF MISTAKE	2
SAKE ADVANTAGE OF MGSTAME	3
TAOE ADVANVAGE OF MISTAKE	2
TAKE ADVAVTAGE OF MISTAKE	1
TAKE ,DVANTAGE OF MISTAKE	1

букв. Для этой цели в ЭВМ вначале закладывают набор из N случайных последовательностей и следующую программу:

- удалять из памяти любую последовательность после истечения определенного (среднего) времени жизни;
- воспроизводить любую последовательность, которая хранится в памяти, с характеристической скоростью;
- вносить случайные ошибки в репродуцируемые копии — опять же с некоторой выбранной средней скоростью замещения на символ.

Средние скорости для а) и б) подобраны таким образом, чтобы в памяти постоянно хранилось N предложений, причем каждое предложение имеет конечное время жизни. Следовательно, любая информация, приобретенная во время игры, может сохраниться лишь посредством верного воспроизведения имеющихся последовательностей. Увеличение информации,

с другой стороны, должно быть результатом селективной оценки различных мутантных последовательностей в соответствии с их смыслом или, лучше, в соответствии с их близостью к какому-либо смыслу. Эта оценка должна осуществляться посредством внутренних, зависящих от смысла свойств последовательностей, — свойств, которые должны влиять на скорости их воспроизведения и (или) удаления, как это отражается в селективной ценности.

При естественном отборе целью эволюции всегда является создание генотипа, соответствующего фенотипу с оптимальной селективной ценностью. Оценка, следовательно, производится через фенотипические, т. е. физические и химические свойства данного индивида, которые определяют скорость и качество воспроизведения, а также время жизни генотипа по отношению к среднему времени жизни его конкурентов, присутствующих в популяции. Подобным же образом и человеческая память способна связать с любой последовательностью букв репродуктивную ценность, которая связана с ее смыслом. Итак, в данной игре можно было бы оценивать любую последовательность букв в соответствии с ее смыслом, используя наше воображение. Конечно, ЭВМ может делать это только с помощью какой-либо конкретной программы, в которой эволюционирующие предложения сравниваются с одним или несколькими контрольными предложениями — «целями».

Допустим теперь, что каждая последовательность воспроизводится со скоростью, которая зависит от числа символов, совпадающих с символами (в соответствующих положениях) осмысленного целевого предложения. Используя бинарное кодирование, можно постулировать, что с каждым битом ближе к цели мы увеличиваем скорость воспроизведения, умножая ее на определенный множитель, а с каждым битом дальше от цели мы соответственно уменьшаем ее.

Информация о возможных целевых предложениях, которая должна вводиться в ЭВМ с самого начала, используется только для того, чтобы задать ЭВМ

схему оценки. Процедуру оценки легко можно было бы сделать более изощренной, чтобы она больше напоминала нашу мысленную оценку «смысла», вплоть до того, что конкретная цель, к которой в конце концов приводит оценка, не будет определена заранее. Однако эти детали механизма имитации вовсе не так уж важны для иллюстрации физического смысла пороговой формулы, поскольку мы можем дать определение внутренней процедуры оценки молекулярной эволюции — примером служит игровая модель, демонстрирующая эволюцию молекул тРНК [18]. Результаты машинного эксперимента, согласно табл. 3, можно резюмировать следующим образом.

При высоком качестве воспроизведения символов, например для предложения из 100 битов со средней вероятностью ошибки на символ

$$1 - \bar{q}_m \ll 10^{-2},$$

скорость эволюционного процесса очень мала даже при больших значениях σ_m , т. е. при больших селективных преимуществах. Максимальная скорость достигается, если выбрать средние вероятности ошибок $(1 - \bar{q}_m)$ того же порядка величины, что и $1/v_m$ (например, для 100 битов $\bar{q} \approx 0,99$).

При достаточно больших значениях σ_m (>3) целевое предложение получается после такого числа генераций, которое по порядку величины соответствует эволюционному расстоянию между целью и начальной (более или менее случайной) последовательностью (например, 100 генераций). Однако, как только порог для $1 - \bar{q}_m = \ln \sigma_m / v_m$ будет превзойден, не может быть накоплено никакой новой информации, каким бы большим ни было выбранное селективное преимущество, приходящееся на один бит. Если начинать игру с почти правильного предложения, то информация распадается на случайную смесь букв, а не эволюционирует к правильной копии. Порог очень резкий, но скорость распада варьирует вблизи порога. Пороговое значение очень слабо зависит от величины σ_m , если только этот параметр не становится очень близким к единице. Превосходство

σ_m вычисляется из относительных селективных преимуществ, и, следовательно, требуются некоторые сведения о характере распределения ошибок (по отношению к соответствующей оптимальной копии). Это распределение, конечно, зависит от величин селективных преимуществ. Результаты машинного эксперимента очень близки к ожидаемому распределению ошибок, которое вблизи критического значения $1 - \bar{q}_m \approx 1/\nu_m$ (причем $\ln \sigma_m \approx 1$) приписывает почти одинаковые веса оптимальной копии, всем копиям с одной ошибкой (относительно оптимальной) и сумме всех копий с большим числом ошибок (где доминируют копии с двумя ошибками, а вклад копий с большим числом ошибок резко падает).

Для меньших селективных преимуществ (например, $W_{mm} - W_{kk} < 3$) это распределение сдвигается в пользу ошибочных копий и в ущерб (относительно) оптимуму, который для $\ln \sigma_m = 1$ уже составляет менее 10% от общего числа копий.

IV.2. Экспериментальные исследования с РНК-содержащими фагами

Насколько тривиальной может показаться эта игра — после того, как ее результаты рационализированы, — настолько уместна она в природе, определяя информацию, приобретенную на различных уровнях доклеточной и клеточной самоорганизации. Вейсман с сотрудниками провели эксперимент с фагом Q_β, результаты которого почти точно соответствуют исходу этой игры [32, 33].

С помощью направленного сайт-специфического мутагенеза была получена ошибочная копия фагового генома. Эта процедура заключается в синтезе *in vitro* минус-цепи фаговой РНК, содержащей в положении 39 от 5'-конца мутантный аналог основания N⁴-гидрокси-СМР вместо исходного UMP. Используя эту цепь в качестве матрицы и полимеризующий фермент Q_β-репликазу, можно было получить инфекционную плюс-цепь, в которой в положении 40 от 3'-конца (оно соответствует положению 39 от 5'-

конца в минус-цепи и локализовано в экстрацистронной области) остаток А замещен на G. Затем этой мутантной плюс-цепью были инфицированы сферопласты *E. coli* и получен урожай мутантных фаговых частиц, которых можно было изолировать из отдельных бляшек. Эксперименты с серийными переносами *in vivo* (инфекция *E. coli* целыми фаговыми частицами) и *in vitro* (кинетические исследования на изолированных цепях РНК с использованием Q_β-репликазы) позволили определить параметры скорости воспроизведения как для фага дикого типа, так и для мутанта-40, а также установить распределения их сателлитов. Метод «отпечатков пальцев» и анализ нуклеотидных последовательностей для ряда последовательных генераций показали, что в мутантной популяции происходят изменения, вызванные образованием ревертантов. Опыты с различными начальными распределениями фага дикого типа и мутанта обнаружили, что в процессе естественного отбора идет конкуренция между единственным доминирующим типом и мутантами. Количественные расчеты указывают на зависимость от данного селективного преимущества и от параметров распределения мутантной популяции. Селективное преимущество дикого типа по сравнению с данным конкретным мутантом равно

$$W_{\text{дикий тип}} - W_{\text{мутант}} \approx 2 \div 4,$$

в то время как скорость замещения равна примерно

$$1 - q \approx 3 \cdot 10^{-4}.$$

Это значение q определяется скоростью образования ревертантов и, следовательно, относится к следующим (комплементарным) замещениям:



Согласно уравнению (20), факторы качества для плюс- и минус-цепей вносят равный вклад в точность воспроизведения. Замещения $G \rightarrow A$ и $C \rightarrow U$, таким образом, эквивалентны. Возможно, они не очень сильно отличаются от замещений $A \rightarrow G$ и

$U \rightarrow C$, что обусловлено главным образом сходством «качаний» для взаимодействий GU и UG.

Поскольку реплицирующий фермент требует разворачивания матрицы, чтобы она могла связаться с активным центром, значения q , вероятно, не зависят от вторичной или третичной структуры матрицы. Опыты *in vitro* с миди-вариантом РНК Q_β [27] дают скорости замещения $C \rightarrow U$, которые согласуются со значениями, приведенными выше. Замещения пурин $\rightarrow$ пиримидин и пиримидин $\rightarrow$ пурин, по видимому, происходят гораздо реже и поэтому не вносят существенного вклада в величину $\bar{q}$.

Определить σ_m труднее, так как эта величина зависит от $E_{k \neq m}$. Прежде всего обратим внимание на то, что модификация экстрацистронной области, которая не влияет ни на один белок, кодируемый фаговой РНК, существенно изменяет скорость репликации. Спигелман первый подчеркнул важность *фенотипических* свойств молекулы фаговой РНК в связи с механизмом репликации и отбора. Значение σ_m , приведенное выше, относится к определенному мутанту и его сателлитам. Другие мутации могут влиять на третичную структуру РНК Q_β иным образом, и, следовательно, соответствующие мутанты могут иметь другие скорости репликации. Более того, мутации в интрацистронных областях могут быть летальными и поэтому вообще не давать вклада в $E_{k \neq m}$. Если считать измеренное значение характерным для большей части мутаций, то тогда для максимального информационного содержания получится величина, лишь слегка превышающая действительный размер генома фага Q_β , который составляет около 4500 нуклеотидов. Такое близкое соответствие кажется подозрительным, и мы сделали определенные оговорки. Однако эти оговорки относятся в основном к значению σ_m , которое входит в соответствующую формулу только в виде логарифма. При больших σ_m тоже был бы получен приемлемый предел для $v_{\max}$. Итак, приведенное значение в конечном счете может быть не так уж далеко от действительности.

Другая серия экспериментов, выполненных Вейсманом с сотрудниками [34], показывает, что в распределении дикого типа присутствует сравнительно небольшое количество стандартного фага. Эти данные заставляют думать, что $\sigma_m^{-1} \approx Q_m$ и что действительное число нуклеотидов на самом деле очень близко к пороговому значению $v_{\max}$ [см. уравнение (18)].

Миди-вариант, использованный в экспериментах Миллса, Спигелмана и др. [7], состоит всего из 218 нуклеотидов и, следовательно, не так хорошо адаптирован к изменениям среды, как РНК Q_β . Он, конечно, оптимально адаптирован к специальной среде — «стандартной реакционной смеси», использованной в экспериментах *in vitro* (в которых не требовалось, чтобы молекулы РНК были инфекционны). Однако его реакция на изменения среды, например на добавление ингибитора репликации — этидиумбромид, — оказалась довольно медленной. Мутант, полученный после 20 переносов, в каждом из которых могло происходить усиление в 10^5 раз, отличался от миди-варианта дикого типа всего в трех положениях и в новых условиях среды проявлял сравнительно небольшое селективное преимущество. Причиной медленной реакции является то, что 218 нуклеотидам при среднем качестве копирования отдельной буквы 0,9995 соответствуют значения Q , близкие к единице, так что последовательности дикого типа реплицируются очень точно — с образованием лишь сравнительно небольшого количества мутантов ($\leq 10\%$) из распределения ошибочных копий.

Замечательным результатом этих исследований с теоретической точки зрения является вовсе не тот факт, что пороговое соотношение выполняется как неравенство. Поскольку его вывод основывается на очень общих рассуждениях, любое серьезное несоответствие означало бы, что мы плохо понимаем, что такое дарвиновские системы. Для таких несоответствий нет никаких причин, потому что мы знаем достаточно хорошо молекулярный механизм репликации в таких «прозрачных» системах, как фаг Q_β . Поистине удивительным результатом является то,

что в действительности значение γ остается не только ниже порога $\gamma_{\max}$, но и почти совпадает с ним. Число нуклеотидов вполне могло бы лимитироваться не качеством копирования символа $\bar{q}$, а другими факторами, что привело бы к значениям γ , лежащим намного ниже порога, допускающего воспроизводимое накопление информации.

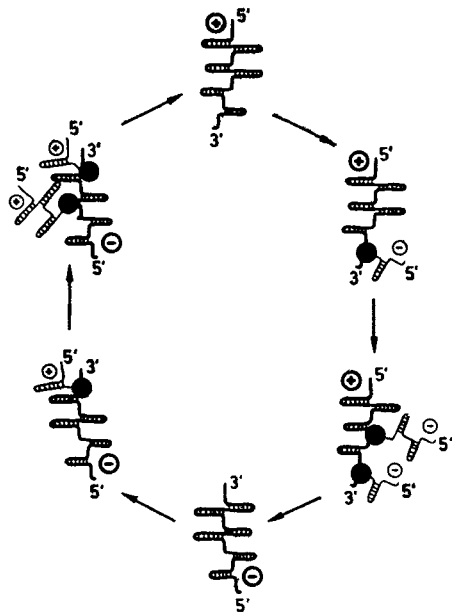


Рис. 11. Цикл репликации, который встречается у РНК-содержащих фагов, ведет к образованию одноцепочечных единиц РНК с высокоспецифичными вторичной и третичной структурами, которые играют роль фенотипических мишеней [11, 34]. Образование полных или частичных дуплексов из плюс- и минус-цепей (так называемых пар Хофштайдера или Франклина соответственно) предотвращается немедленным закручиванием на себя новосинтезированной цепи. Используя миди-вариант фага Q_{β} , Спигелману и др. [35] удалось доказать существование эффектов ингибирования, которые обусловлены образованием дуплексов. Репликация одноцепочечных молекул основана на эффективном взаимодействии репликазы с плюс- и минус-цепями, что требует наличия определенной симметрии третичной структуры фенотипически важных участков.

Итак, мы вынуждены заключить, что эти РНК-содержащие фаги в ходе своей эволюции действительно стремились накопить максимально возможное количество информации, используя при этом также большие экстрацистронные (но фенотипически активные) области генома. Этот факт не исключает того, что при других (например, искусственных) условиях соревнования могли бы «выиграть» молекулы РНК гораздо меньшей длины — такие, как упомянутый выше миди-вариант, или что при других природных условиях существуют гораздо менее сложные жизнеспособные фаги. Еще важнее осознание того, что в природе не существует фагов с (одноцепочечной) РНК, геном которых был бы больше, чем примерно 10 000 нуклеотидов. Это заставляет полагать, что ферментативный механизм репликации РНК, особенно по отношению к дискриминации оснований А и G или U и C, достиг своего оптимума и не может быть далее улучшен. Никакая одноцепочечная РНК не способна поддерживать правильное воспроизведение информации, превышающей то количество, которое по порядку величины эквивалентно 1000—10 000 нуклеотидов (точное значение зависит от σ_m).

Конечно, с химической точки зрения могут существовать молекулы большей длины, но они не имеют эволюционной ценности. Более того, уравнение (20) предписывает, что требованиям селективного сохранения информации должны удовлетворять как плюс-, так и минус-цепи, хотя только одна из цепей обязана нести генетическую информацию, транслируемую аппаратом хозяина. Эти выводы относятся лишь к молекулам РНК, которые во время своей репликации действуют как одноцепочечные матрицы и для которых был предложен механизм репликации, изображенный на рис. 11 [11].

IV.3. Репликация ДНК

В случае двухцепочечных молекул, особенно ДНК, мы сталкиваемся с совершенно другой ситуацией. Такие молекулы обычно редулицируются в форме

двухцепочечных единиц, т. е. они могут считаться истинно самовоспроизводящими, по крайней мере в феноменологическом смысле (хотя передача информации и в этом случае основана на комплементарности нуклеотидов).

Рассмотрим вкратце, что известно [10] о воспроизведении таких двухцепочечных молекул ДНК (см. рис. 12).

1. Репликация является полуконсервативным процессом. Двухцепочечная ДНК копируется с образованием двух (совершенно идентичных) дуплексов, каждый из которых содержит одну родительскую цепь.

2. Репликация начинается в определенной точке роста и может распространяться в обоих направлениях. Раскручиванию двойной спирали способствуют так называемые расплетающие белки; некоторые из них были выделены и идентифицированы. Они увеличивают скорость раскручивания на три порядка, в результате репликационная вилка движется сравнительно быстро. В то же время необходимо снимать напряжение кручения, вызванное раскручиванием части молекулы. Существует предположение, что вращение участков молекулы вокруг фосфодиэфирной связи может происходить благодаря разрывам и воссоединениям цепи под действием эндонуклеаз и лигаз.

3. Репликация *каждой* из двух цепей происходит путем присоединения нуклеотидов в направлении $5' \rightarrow 3'$. ДНК-полимеразы способны присоединять мономеры только таким уникальным векторным путем, и этот процесс не может протекать на обеих цепях одновременно. Электронная микроскопия с разрешением около 100 Å выявила наличие одноцепочечных участков только на одной стороне репликационной вилки; это позволяет думать, что построение второй цепи начинается лишь после того, как возникает значительный промежуток, достаточный для продвижения в направлении $5' \rightarrow 3'$.

4. Репликация осуществляется короткими дискретными импульсами. У прокариот фрагменты,

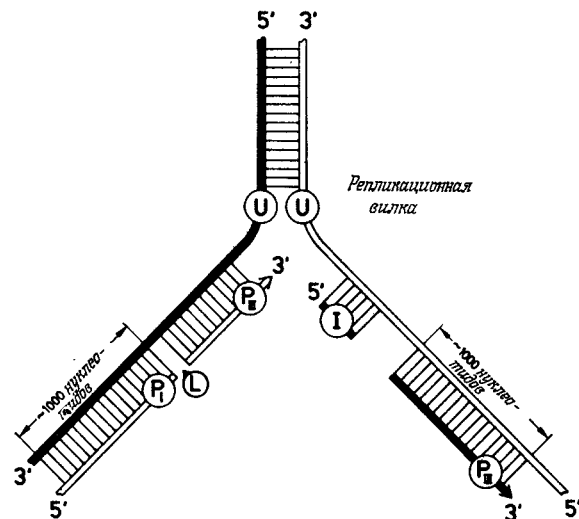


Рис. 12. Полуконсервативная репликация двухцепочечной ДНК — это крайне сложный процесс, состоящий из многих этапов, на которых протекают различные реакции и осуществляется контроль. Наиболее важные из этих этапов указаны на рисунке [10]. Обе дочерние цепи полимеризуются в направлении $5' \rightarrow 3'$. Раскручивание родительской двойной спирали производится расплетающим белком (U). Синтез новых фрагментов инициируется РНК-затравками, которые образуются с помощью ферментативной системы (I) и затем гидролизуются, по-видимому, при участии нуклеазной активности полимеразы-I (P_I). Считают, что рост цепи до образования фрагментов длиной 1000—2000 нуклеотидов в основном производится комплексом полимеразы-III (P_{III}). Эти новообразованные так называемые фрагменты Оказаки соединяются друг с другом с помощью лигазы (L). Неправильно спаренные нуклеотиды на $3'$ -конце фрагментов (и только они) вырезаются $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазой, по всей вероятности, комплексом полимеразы-I (P_I), активность которого в основном связана с репарацией и заполнением пробелов. Другие процессы — например, репарация с помощью $5' \rightarrow 3'$ -экзонуклеазы, которая может удалять целые фрагменты ДНК, — на этой схеме не указаны, потому что они, по-видимому, не играют большой роли в синтезе новых цепей.

образующиеся за один импульс, имеют длину около 1000—2000 нуклеотидов. Синтез их инициируется заправкой, которой служат очень короткие фрагменты РНК. Участки реплицированной ДНК, располагающиеся вдоль обеих цепей позади репликационной вилки, соединяются затем друг с другом с помощью лигаз.

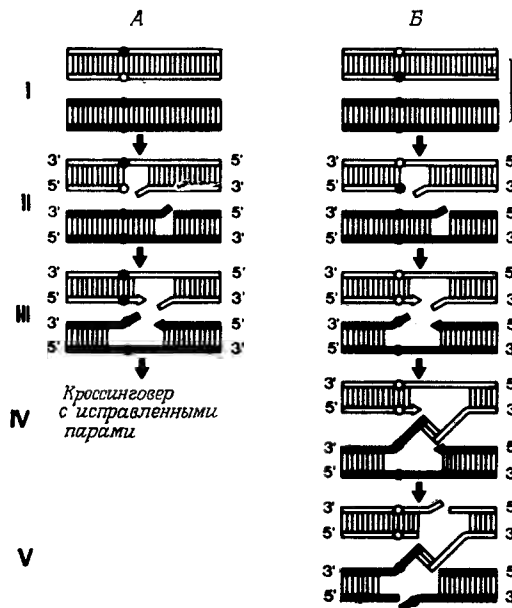
5. Различные функции, необходимые для репликации ДНК, были идентифицированы путем выделения отдельных ферментов и определения их активности. В частности, было охарактеризовано несколько полимерных комплексов (I, II, III), которые выполняют как полимеризующие функции, так и некоторые функции деградации. Здесь особенно интересна $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазная активность полимеразы-I. Она обеспечивает избирательное отщепление неспаренного нуклеотида на $3'$ -конце растущей цепи. Поскольку рост цепи идет только в направлении $5' \rightarrow 3'$, эта экзонуклеазная функция позволяет корректировать новосинтезированные фрагменты. Ее максимальная активность составляет около 2% полимеразной активности. $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазу следует отличать от $5' \rightarrow 3'$ -экзонуклеазы, которая также входит в состав комплекса ДНК-полимеразы-I и, вероятно, участвует в репарации с выщеплением. Она действует только на $5'$ -конец и расщепляет фосфодиэфирную связь в спаренной области, по-видимому, на расстоянии до 10 нуклеотидов от $5'$ -конца. Эта экзонуклеаза, следовательно, может выщеплять олигонуклеотиды, тогда как корректирующий $3' \rightarrow 5'$ -фермент удаляет только отдельные неспаренные нуклеотиды на конце растущей цепи.

Теперь мы можем понять, в чем состоит существенное различие между процессами репликации РНК и ДНК, которое выражается в различии средних факторов качества копирования символов для этих двух процессов. В случае репликации РНК точность передачи информации должна обеспечиваться в непрерывном процессе полимеризации. Как бы ни решала эту проблему РНК-репликаза, она достигает, по-видимому, предельного значения $\bar{q}$ — между 0,9990 и 0,9999. Примерно та же точность могла бы

достигаться любым непрерывным механизмом полимеризации ДНК.

Исследование *in vitro* мутантных фаговых ДНК-полимераз, не обладающих $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазной активностью, показало, что эти ферменты сравнительно часто ошибаются — с частотой примерно 1 на каждую тысячу нуклеотидов. Сходные результаты получены для очищенной ДНК-полимеразы из *вируса птичьего миеобластога*. Однако есть данные и о меньших вероятностях ошибок. Например, для низкомолекулярных эукариотических ДНК-полимераз, не обладающих корректирующей экзонуклеазной активностью, были получены значения на порядок меньшие, чем в случаях, приведенных выше (одна ошибка на каждые 5—10 тысяч нуклеотидов) [36—39]. Появление фрагмента ДНК длиной 1000—2000 нуклеотидов во время полимеризации ДНК (в прокариотических клетках) может быть прямо связано с ограниченной точностью полимеразной функции. По-видимому, полимеразы не могут легко удлинять произведенный ею неправильно спаренный конец ([10], стр. 88) — правда, это наблюдалось в отсутствие экзонуклеаз. В то же время $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеаза, если она имеется, будет опознавать несоответствие и вырезать неверный нуклеотид. Нет никаких оснований предполагать, что оптимальная разрешающая способность на этом этапе сильно отличается от той, которая характеризует процесс полимеризации. Итак, коррекция может снизить вероятность ошибки (в лучшем случае) еще на три порядка. Коррекция ошибок, с другой стороны, не может быть отложена до более поздней стадии, т. е. до завершения синтеза обеих цепей. Хотя системы репарации, использующие $5' \rightarrow 3'$ -нуклеазные активности, существуют, они не могут установить, которая из двух цепей содержит неправильный член в неправильной паре [36]. Были предложены [40] и проверены экспериментально [41, 42] более детальные механизмы кинетической коррекции (см. обзор [43]).

Итак, можно сделать следующий вывод. Оптимальное среднее качество копирования символа для

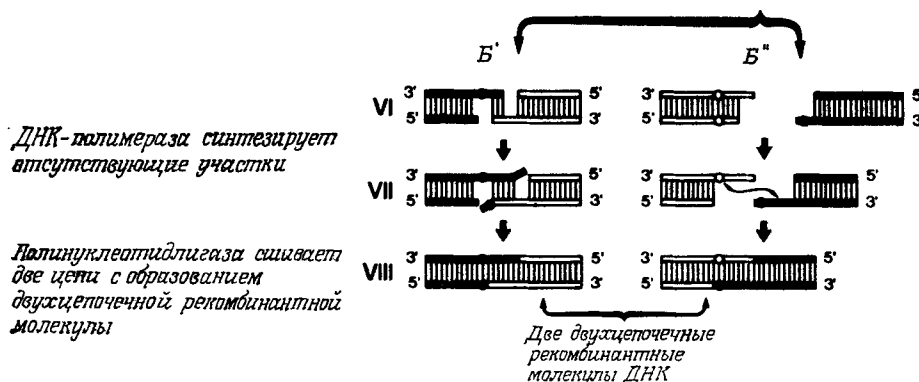


Две гомологичные молекулы ДНК

Эндонуклеаза делает надрез в одной цепи каждой молекулы, $5' \rightarrow 3'$ -экзонуклеаза устраняет неверно спаренный концевой нуклеотид

ДНК-полимераза осуществляет синтез на одной стороне каждой разрезанной цепи, вытесняя два одноцепочечных хвоста

Если две такие одноцепочечные области являются гомологичными, они могут ассоциировать с образованием короткого двуцепочечного мостика. Эндонуклеаза разрезает другие цепи с образованием одной рекомбинантной молекулы и двух молекулярных фрагментов с перекрывающимися концевыми последовательностями



ДНК-полимераза синтезирует отсутствующие участки

Полинуклеотидлигаза сшивает две цепи с образованием двуцепочечной рекомбинантной молекулы

Экзонуклеаза отщипывает нуклеотиды от одной из цепей в каждой из двух половин молекулы, обнажая гомологичные области

Спаривание оснований дает двуцепочечный рекомбинант, пробелы закрываются с помощью ДНК-полимеразы и лигазы

Рис. 13. Генетическая рекомбинация позволяет обнаруживать ошибки в завершённых двуцепочечных ДНК. Эта модель первоначально была предложена для объяснения механизма кроссинговера. Ее можно использовать также для анализа механизма коррекции ошибок. Символ ● означает генетически правильный нуклеотид, символ ○ — ошибочный. Соответственно символ ● — всегда обозначает правильную комплементарную пару, символ ○ — неправильную (некомплементарную) пару, а символ ○ — комплементарную, но ошибочную пару нуклеотидов, независимо от того, какой из четырех нуклеотидов, здесь затронут. Предположим, что надрезание цепи инициируется наличием некомплементарной пары (этап II). Тогда $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеаза исправит ошибку: в 50% случаев образуется правильная комплементарная пара ● — (этап III), в то время как в других 50% случаев — неправильная комплементарная пара ○ — . Неправильная (хотя и комплементарная) пара, однако, не фиксируется, как при простом механизме репарации. Рекомбинация с правильной копией (этапы VI, VII) восстанавливает исходную ситуацию (этапы I и VIII), при которой неправильным нуклеотидом занято только одно из четырех гомологичных положений. Следовательно, многократное повторение этого процесса может вести к постоянному снижению доли ошибок, а не к их 50%-ной фиксации. Эта схема показывает, что коррекция ошибок в завершённых цепях связана с кроссинговером. Данный механизм (из работы [45]) может быть реализован с помощью известных функций ДНК-полимеразы, что не исключает существования других гипотетических и даже еще более эффективных механизмов. Для полного понимания проблемы точности, связанной с необходимостью рассмотрения процессов вегетативного размножения, необходимы более детальные сведения о механизме, которые пока отсутствуют.

Символ ● означает генетически правильный нуклеотид, символ ○ — ошибочный. Соответственно символ ● — всегда обозначает правильную комплементарную пару, символ ○ — неправильную (некомплементарную) пару, а символ ○ — комплементарную, но ошибочную пару нуклеотидов, независимо от того, какой из четырех нуклеотидов, здесь затронут. Предположим, что надрезание цепи инициируется наличием некомплементарной пары (этап II). Тогда $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеаза исправит ошибку: в 50% случаев образуется правильная комплементарная пара ● — (этап III), в то время как в других 50% случаев — неправильная комплементарная пара ○ — . Неправильная (хотя и комплементарная) пара, однако, не фиксируется, как при простом механизме репарации. Рекомбинация с правильной копией (этапы VI, VII) восстанавливает исходную ситуацию (этапы I и VIII), при которой неправильным нуклеотидом занято только одно из четырех гомологичных положений. Следовательно, многократное повторение этого процесса может вести к постоянному снижению доли ошибок, а не к их 50%-ной фиксации. Эта схема показывает, что коррекция ошибок в завершённых цепях связана с кроссинговером. Данный механизм (из работы [45]) может быть реализован с помощью известных функций ДНК-полимеразы, что не исключает существования других гипотетических и даже еще более эффективных механизмов. Для полного понимания проблемы точности, связанной с необходимостью рассмотрения процессов вегетативного размножения, необходимы более детальные сведения о механизме, которые пока отсутствуют.

репликации ДНК достигает значения 0,999999 или несколько выше, что позволяет накапливать информацию вплоть до верхнего предела, эквивалентного 1—10 миллионам нуклеотидов (в зависимости от величины σ_m). Приятно отметить, что эта оценка совпадает с известными размерами геномов прокариотических клеток (например, *E. coli* — $4 \cdot 10^6$ пар оснований). И опять размер геномов любого организма вовсе не обязан быть равным этой предельной величине. Действительные размеры генома могут лимитироваться другими факторами, связанными, например, с упаковкой молекулы в случае ДНК-содержащих фагов, и т. д. Таким образом, как и в случае РНК-содержащих фагов могут реализоваться любые размеры генома ниже порога.

Для содержания генетической информации в прокариотической клетке существует верхний предел. Любой выход за пределы информационной емкости одноцепочечной молекулы (10^4 нуклеотидов) требует нового механизма репликации с участием двухцепочечных матриц и корректирующих ферментов. Точно так же новый предел (около 10^7 нуклеотидов), установленный механизмом репликации ДНК в прокариотической клетке, не мог быть превзойден, пока не появился новый механизм для дальнейшего уменьшения ошибок. Такой механизм, а именно генетическая рекомбинация, был изобретен природой на прокариотическом уровне. Однако потребовалось от двух до трех миллиардов (10^9) лет, прежде чем он достиг совершенства, чтобы вызвать новое увеличение количества генетической информации отдельных индивидов.

Процесс генетической рекомбинации, используемый всеми эукариотическими клетками, требует, чтобы два аллеля в их гомологичных положениях были идентичны. Поскольку вероятность ошибки для ферментативной репликации ДНК составляет менее 10^{-6} , нескорректированные ошибки крайне редки, и в четырех эквивалентных сайтах двух аллелей не может встретиться более одной ошибки. Следовательно, существует дальнейшая возможность обнару-

жения и исправления таких ошибок у рекомбинантов, даже если они содержатся в дуплексах, репликация которых была завершена ранее. Одна из возможных схем изображена на рис. 13. Однако механизм рекомбинации в настоящее время неизвестен достаточно подробно; не ясно также, сколько этапов в конечном счете ответственно за дальнейшее снижение вероятности ошибки. Известно лишь, что такое снижение было достигнуто, как показывает анализ эволюционного древа, и что это является важной предпосылкой увеличения генетической информационной емкости вплоть до уровня, характерного для человека.

IV.4. Первые репликативные единицы

Для обсуждения проблемы возникновения биологической информации мы должны начать с другого конца эволюционной шкалы и проанализировать те механизмы, которые привели к первым воспроизводимым генетическим структурам. Физические свойства, внутренне присущие нуклеотидам, дают возможность дискриминировать комплементарные и некомплементарные нуклеотиды с фактором качества $\bar{q}$, не превосходящим 0,90—0,99. Более детальный анализ, основанный на кинетических и равновесных исследованиях кооперативных взаимодействий между олигонуклеотидами, был опубликован ранее [4, 44]. В соответствии с известными различиями в свободных энергиях для дискриминации между комплементарными и некомплементарными парами оснований могло оказаться полезным наличие в среде больших количеств белков — каталитически активных, но не выполняющих никаких других специальных функций. Однако такие белковые предшественники в одних случаях будут благоприятствовать комплементарным, а в других случаях — некомплементарным взаимодействиям. Преимущество одних перед другими может определяться только неравенством свободных энергий для различных видов парных взаимодействий. Любое специфическое усиление комплементарных парных взаимодействий потребовало бы

конвергентной эволюции тех конкретных ферментов, которые благоприятствуют данному типу взаимодействий. Для этого сами ферменты должны стать частью самовоспроизводящейся системы, что в свою очередь требует эволюционного развития трансляции.

Первыми самовоспроизводящимися структурами нуклеиновых кислот с устойчивым информационным содержанием — при данных оптимальных значениях $\bar{q} = 0,90—0,99$ — были молекулы типа тРНК. Однако для любой воспроизводимой системы трансляции необходимо по крайней мере на порядок большее информационное содержание. Как мы знаем из анализа репликации РНК-содержащего фага, такому требованию удовлетворяют только оптимально адаптированные репликазы, которые не смогли бы эволюционно развиваться без совершенного механизма трансляции. Современные фаги являются поздними продуктами эволюции, чье существование обязано наличию такого механизма, без которого природе не удалось бы накопить так много информации в отдельной молекуле нуклеиновой кислоты. Следовательно, для молекулярной эволюции нуклеиновых кислот существовал барьер на уровне структур типа тРНК, подобный барьерам, характерным для более поздних этапов эволюции — т. е. для увеличения информационной емкости необходимо было возникновение какого-либо механизма нового типа.

Итак, тРНК или их предшественники, по-видимому, были «старейшими» репликативными единицами, которые начали накапливать информацию и отбирались как квазивиды т. е. как варианты одной и той же основной структуры.

Первым требованием была устойчивость к гидролизу. Игровая модель, подобная описанной в разд. IV.1, показала, что известная вторичная (и третичная) структура тРНК (см. рис. 14, А и Б) является прямым эволюционным следствием этого требования. Далее, симметрия этой структуры отражает оптимизацию ее репликативного механизма, который в соответствии с уравнением (20) предполагает эквивалентное поведение плюс- и минус-цепей, чтобы

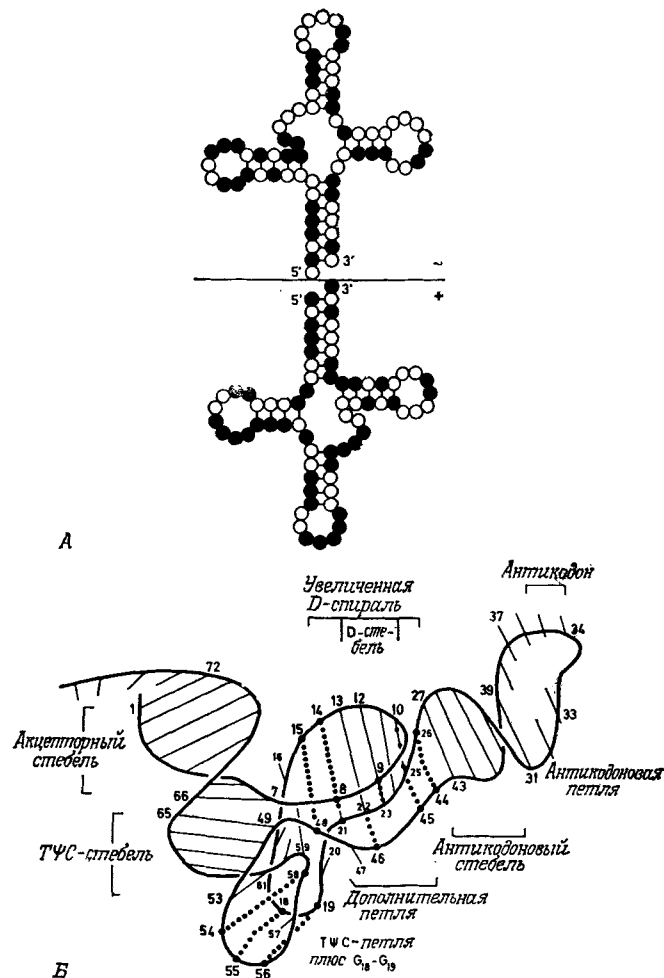


Рис. 14. Симметрия функциональных молекул РНК (рассмотрена тРНК^{Phc}) способствует репликации одиночных цепей специфически адаптированными ферментами. Плюс- и минус-цепи симметричной структуры имеют одинаковые фенотипические особенности. Хотя в современных организмах транспортные РНК кодируются генотипически, их симметрия, возможно, еще отражает первичный механизм репродукции одноцепочечных РНК, при котором плюс- и минус-цепи одинаково важны. Эта симметрия наиболее очевидна на уровне вторичной структуры (А), хотя она проявляется также на уровне третичной структуры (Б) (из [46]).

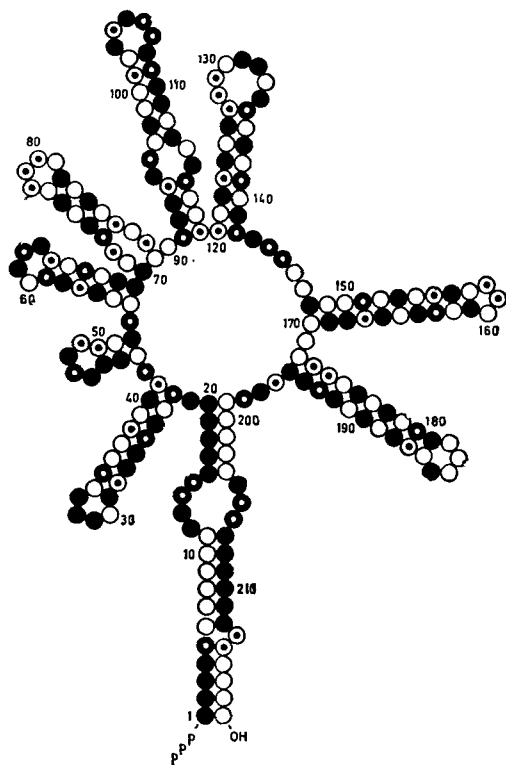


Рис. 15. Модель «цветка» для спигелмановского мида-варианта РНК фага Q_{β} (плюс-цепь). Требования симметрии менее важны в тех случаях, когда информация отображается в генотипах, которые воспроизводятся посредством стандартных механизмов полимеризации. Мида-вариант фага Q_{β} отобран исключительно по своей фенотипической информации — по критерию оптимальности структуры для узнавания ферментом Q_{β} -репликазой. Это свойство должно наследоваться как плюс-, так и минус-цепью. Симметрия структуры становится наиболее очевидной в модели «цветка», хотя эта конфигурация, по-видимому, не характерна для активной молекулы в естественных условиях. В соответствии с механизмом репликации одноцепочечных молекул (рис. 11) преимущество должна, по-видимому, иметь модель, предполагающая немедленное складывание цепи во время синтеза [27].

имело место оптимальное функционирование. Эту симметрию можно обнаружить на уровне РНК-содержащих фагов, особенно для вариантов, которые отобраны по свойству максимальной эффективности при репликации *in vitro* и не несут никакой лишней генетической информации (рис. 15).

IV.5. Необходимость возникновения гиперциклов

Цель этой работы состоит в том, чтобы показать, во-первых, что скачок в молекулярной эволюции, по-видимому, был вызван интеграцией нескольких самовоспроизводящихся единиц в кооперативную систему, и, во-вторых, что механизм, способный обеспечить такую интеграцию, мог принадлежать только к классу гиперциклов. К этому выводу можно прийти путем следующих рассуждений.

Информационное содержание первых репродуктивных единиц было ограничено $v_{\max} \leq 100$ нуклеотидами. Для построения системы трансляции требовалось несколько таких единиц, имеющих сходные функции, но разные специфичности. Указанная система могла возникнуть из одного квазивида, но эквивалентные партнеры должны были эволюционировать одновременно. Этого нельзя было достичь ни посредством сочленения их в одну самовоспроизводящуюся единицу большего размера (из-за порога ошибок), ни путем компартиментации (из-за сильной конкуренции между эквивалентными самовоспроизводящимися единицами внутри компартмента). Необходимо было образование функциональных связей между всеми самовоспроизводящимися единицами, имеющими следующие свойства:

1. Связь должна все-таки допускать конкуренцию каждой самовоспроизводящейся единицы с ее ошибочными копиями — иначе эти единицы не смогли бы сохранять свою информацию.

2. Связь должна «выключать» конкуренцию между теми самовоспроизводящимися единицами, которые интегрируются в новую функциональную систему, и допускать их кооперацию.

3. Интегрированная функциональная система должна быть способной успешно конкурировать с

Таблица 4

Основные этапы накопления информации
в дарвиновских системах

Вероятность ошибки на букву, $1-\bar{q}_m$	Превосход- ство, σ_m	Максимальное число букв, $v_{\max}$	Молекулярный механизм и биологический пример
$5 \cdot 10^{-2}$	2	14	Репликация РНК в отсут- ствие ферментов ¹⁾ Предшественник тРНК, $v = 80$
	20	60	
	200	106	
$5 \cdot 10^{-4}$	2	1 386	Репликация однопечеч- ной РНК с помощью специфических репликаз Фаг Q _B , $v = 4500$
	20	5 991	
	200	10 597	
$1 \cdot 10^{-6}$	2	$0,7 \cdot 10^6$	Репликация ДНК с по- мощью полимераз, вклю- чая коррекцию экзонук- леазой <i>E. coli</i> , $v = 4 \cdot 10^6$
	20	$3,0 \cdot 10^6$	
	200	$5,3 \cdot 10^6$	
$1 \cdot 10^{-9}$	2	$0,7 \cdot 10^9$	Репликация и рекомбина- ция ДНК в эукариоти- ческих клетках Позвоночные (человек), $v = 3 \cdot 10^9$
	20	$3,0 \cdot 10^9$	
	200	$5,3 \cdot 10^9$	

¹⁾ Убедительных данных о некатализируемой репликации РНК пока не получено, однако при катализе на поверхностях или при катализе протеннондами, которые не были специфически адаптированы (идея Фокса), вероятности ошибки могут соответствовать приведенным значениям.

любой другой, менее эффективной системой или единицей.

Эти три условия можно выполнить только путем установления циклической связи между самовоспроизводящимися единицами — другими словами, функциональная связь между автономными самовоспроиз-

водящимися единицами сама должна иметь самоусиливающуюся циклическую природу — иначе их суммарное информационное содержание не сможет сохраняться. Итак, гиперциклическая организация, по-видимому, является необходимой предпосылкой для нуклеации интегрированных самовоспроизводящихся систем с большим информационным содержанием, чем требовалось для возникновения трансляции. Это утверждение следует из того, что будет показано в последующих разделах при более детальном анализе систем со связями.

Если нас спросят, в чем состоит особенность гиперциклов, мы ответим: «Они являются аналогами дарвиновских систем на следующем, более высоком уровне организации». Дарвиновское поведение — это основа для генерирования информации. Его предпосылкой является интеграция самовоспроизводящихся символов в самовоспроизводящиеся единицы, способные предохранять себя от накопления ошибок. То же требование сохраняется для интеграции самовоспроизводящихся и селективно устойчивых единиц в следующую, более высокую форму организации, чтобы в результате снова возникло селективно устойчивое поведение. Только циклическая связь — эквивалент автокаталитического усиления на данном уровне (см. разд. II) — способна привести к этой цели.

Результаты разд. IV суммированы в табл. 4, иллюстрирующей основные этапы накопления информации в дарвиновских системах, которым способствовали различные в отношении накопления механизмы воспроизведения. Эта таблица окажется полезной для обсуждения модели непрерывной эволюции от отдельных молекул до интегрированных клеточных систем, которая рассматривается в части В.

Для характеристики определенного класса самореплицирующихся сетей реакций — гиперциклов — используются топологические методы. Результаты показывают, что свойства гиперциклов достаточны для стабильного интегрирования информации, содержащейся в нескольких самореплицирующихся единицах. Среди исследованных каталитических сетей гиперциклическая организация оказывается необходимой предпосылкой для сохранения устойчивости информации и для ускорения ее дальнейшей эволюции. Методы, использованные в этой работе, привычные для математиков, изложены здесь довольно подробно, с тем чтобы логика рассуждения была понятна и нематематикам.

V. Конкретный пример

В части А этой трилогии о гиперциклах мы пришли к некоторым важным выводам об особенностях дарвиновских систем на молекулярном уровне.

1. Объектом отбора и эволюции является квазиви́д — распределение (генотипически) близкородственных репликативных единиц, сгруппированных вокруг копии (или вырожденного множества копий), соответствующей фенотипу с максимальной селективной ценностью.

2. Информационное содержание этой доминирующей копии — выраженное в числе символов v (нуклеотидов) на одну репликативную единицу —

ограничено: $v_m < \frac{\ln \sigma_m}{1 - \bar{q}_m}$, где $\sigma_m (> 1)$ — превосход-

ство доминирующей копии, т. е. среднее селективное преимущество над видами остальной части распреде-

ления, $\bar{q}_m$ — среднее качество копирования символа. Превышение этого порога информационного содержания вызывает катастрофу ошибок, т. е. распад информации из-за постоянного накопления ошибок.

3. Для достижения устойчивого информационного содержания порядка нескольких тысяч нуклеотидов требуется крайне сложный аппарат ферментативной репликации. Такого количества нуклеотидов как раз достаточно, чтобы закодировать несколько белковых молекул, как у ныне существующих РНК-содержащих фагов. Физические свойства, внутренне присущие нуклеиновым кислотам, допускают воспроизводимое накопление информации в количестве, не превосходящем 50—100 нуклеотидов.

Последнее из этих трех утверждений не является бесспорным, если учесть, что наличие определенных факторов среды, например каталитических поверхностей или даже белкоподобных предшественников ферментов [47], может значительно сместить эти оценки. В действительности приведенные выше значения были получены из равновесных данных, а именно из свободных энергий для (кооперативных) комплементарных взаимодействий нуклеотидов по сравнению с некомплементарными. Тем не менее мы все же считаем, что они представляют собой верхние пределы, которые в природе могут достигаться только в присутствии подходящих катализаторов или путем отжига. Лабораторные эксперименты с полимеризацией на матрицах в отсутствие ферментов дают значительно меньшие значения. С другой стороны, катализаторы, имеющиеся в среде, не могут обеспечить точность распознавания символов, превышающую равновесную, если только они сами не становятся частью селективно оптимизирующейся системы. Для систематического благоприятствования взаимодействиям, дающим функциональные преимущества перед взаимодействиями, не дающими таких преимуществ, не существует другого пути, кроме поэтапной селективной оптимизации. Фаговые геномы могли эволюционировать в форме одноцепочечных молекул РНК только потому, что клетка-хозяин предоставляла

совершенный аппарат репликации и трансляции. Это постклеточные, а не доклеточные продукты эволюции. Нечто подобное величине информационного содержания генома таких вирусов, а именно воспроизводимая информация для набора ферментов, из которых мог бы возникнуть примитивный аппарат трансляции,— это как раз то, что, вероятно, требовалось в начале эволюции трансляции. Итак, важный вывод, вытекающий из части А, состоит в следующем. Для зарождения трансляции требуется интеграция нескольких репликативных единиц в кооперативную систему, чтобы обеспечить достаточное количество информации для построения аппарата трансляции и репликации. Только такой объединенный аппарат способен привести к дальнейшему возрастанию точности и, следовательно, к увеличению информационного содержания.

Как может происходить интеграция конкурирующих молекул, которая не сводится к их объединению в одну большую репликативную единицу — процессу, запрещенному наличием порогового соотношения для $v_{\max}$? (Отметим, что интегрирующиеся единицы должны оставаться в конкурентных отношениях со своими мутантами, чтобы эволюционировать дальше и не потерять свою специфическую информацию.) Рассмотрим кратко три возможные альтернативы:

1. *Сосуществование.* Устойчивая взаимная толерантность самореплицирующихся единиц в отсутствие стабилизирующих взаимодействий возможна только для индивидов, принадлежащих к одному и тому же квазивиду. Квазивидовое распределение могло бы обеспечить благоприятные начальные условия для эволюции кооперативной системы, однако оно не способствует эволюции функциональных свойств. Связь, стабилизирующая квазивид, диктуется лишь генотипическими отношениями родства, которые обычно не совпадают с функциональными потребностями. Необходим набор селективно эквивалентных генотипов, дополняющих друг друга на *фенотипическом* уровне. Распределения квазивидов не удовлетворяют этим селекционным критериям.

2. *Компартментация.* Заключение дарвиновской системы в компартмент (отсек) тоже не решает эту проблему. Главным следствием компартментации является усиление конкуренции вследствие ограничения жизненного пространства и поступления питательных веществ. Следовательно, компартментация будет только еще более стабилизировать данный квазивид, имеющий селективное преимущество, а не способствовать эволюции эквивалентных партнеров согласно функциональным критериям, что требует генотипической дивергенции кооперирующихся партнеров. Однако компартментация может дать преимущество системе, в которой уже установилась устойчивая кооперация через функциональные связи (см. часть В). Более сложные компартменты типа современных живых клеток, содержащих только одну (или несколько) копий репликативной субъединицы вместе с аппаратом воспроизведения всего компартмента, требуют, конечно, чтобы среднее качество копирования символа $\bar{q}_m$ согласовывалось с суммарным информационным содержанием в соответствии с формулой для $v_{\max}$. Другими словами, они подвержены таким же ограничениям, что и система, где все субъединицы объединены в одну длинную цепь.

3. *Функциональные связи.* Отбор функционально кооперирующихся партнеров может совершаться через функциональные связи, которые дают либо взаимное каталитическое усиление воспроизведения, либо структурную стабилизацию. Более подробное изучение таких связей и является основной целью этой работы.

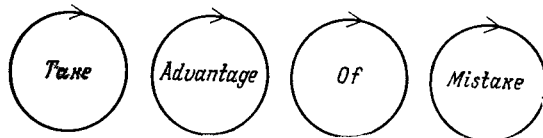
Поможем снова нашей интуиции — обсудим другой вариант машинной игры, рассмотренной в части А.

В первой части игры цель состояла в том, чтобы показать необходимость соответствия качества воспроизведения символов информационному содержанию того предложения, которое должно воспроизводиться. Теперь, во второй части, мы допустим, что величина среднего фактора качества $\bar{q}_m$ недостаточна для стабильного воспроизведения всего предложения

Таблица 5

Игра, изображающая конкуренцию
селективно эквивалентных репликативных единиц

Целью игры является сохранение информации предложения



Каждое слово символизирует репликативную единицу. Все слова имеют равную селективную ценность. Селективное преимущество на бит равно 2,7. Каждая буква состоит из пяти двоичных цифр.

	Вероятность мутации на цифру, (1-q), %	Число цифр, v	Фактор ка- чества слова, $Q = q^v$	Ожидаемое значение ошибки, ε
TAKE	3,15	20	0,53	0,63
ADVANTAGE	1,4	45	0,53	0,63
OF	6,3	10	0,53	0,63
MISTAKE	1,8	35	0,53	0,63

Поскольку между словами нет связи, каждая игра кончается отбором одного слова. Все слова являются вырожденными в отношении своих селективных ценностей, поэтому каждое из четырех слов имеет равные шансы стать «победителем». Из-за большой средней вероятности ошибки (~2% на бит) предложение в целом (125 бит) не является устойчивой репликативной единицей.

Ниже перечислены типичные исходы десяти игр. Символ X указывает, какое слово отбирается; при этом все другие элиминируются. Число указывает генерацию, после которой отбор заканчивается.

Игра	TAKE	ADVANTAGE	OF	MISTAKE	Генерация
1	X				12
2			X		15
3		X			19
4		X			23
5	X				10
6				X	20
7			X		9
8		X			13
9			X		22
10		X			26

Распределение ошибок для отобранного слова ADVANTAGE.

Сплошная линия близка к распределению Пуассона $\frac{e^k e^{-\varepsilon}}{k!}$, где

$\varepsilon = v(1 - \bar{q})$ — ожидаемое значение ошибки в слове ($v = 45$ бит).

(Ошибки относятся к одной двоичной цифре. Каждая неверная буква отличается от верной только в одной из своих пяти двоичных цифр.)

0 ошибок	1 ошибка	2 ошибки	3 ошибки
ADVANTAGE			
ADVANTAGE			
ADVANTAGE			
ADVANTAGE	ADVANTAGI		
ADVANTAGE	ADVANDAGE		
ADVANTAGE	ADVARTAGE		
ADVANTAGE	ADVINTAGE		
ADVANTAGE	ADFANTAGE		
ADVANTAGE	ADZANTAGE		
ADVANTAGE	AHVANTAGE		
ADVANTAGE	AHVANTAGE	ADVANDAC	
ADVANTAGE	AHVANTAGE	ADVANDAIE	
ADVANTAGE	AFVANTAGE	ADVARXAGE	
ADVANTAGE	AFVANTAGE	ADVINTBGE	ITVANTAGU

в форме репликативной единицы, но достаточна для копирования меньших единиц — таких, как отдельные слова. Это соответствует естественной ситуации на ранних этапах эволюции, когда физических взаимодействий между нуклеотидами могло оказаться достаточно для эволюции стабильных тРНК-подобных молекул (= отдельных слов), но они не допускали построения даже простейшего аппарата трансляции (= всего осмысленного предложения). Соответственно программа для ЭВМ составляется так, чтобы как раз могли воспроизводиться отдельные слова; при этом используются такие вероятности ошибок, которые позволяют избежать накопления последних.

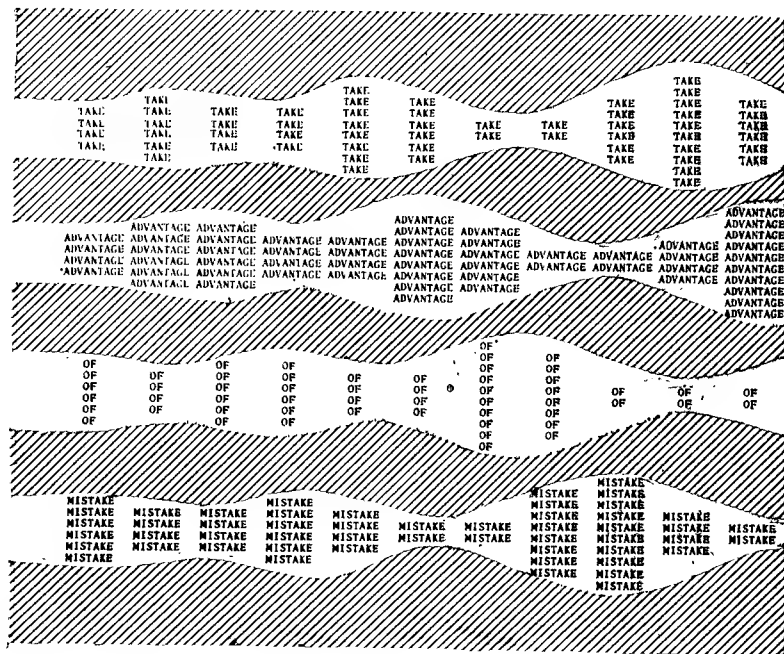
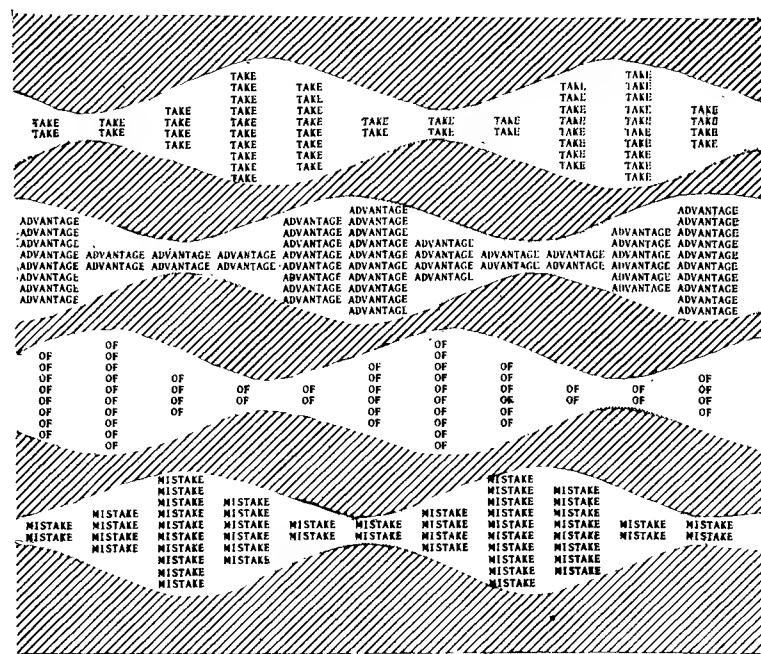


Рис. 16. Каждое слово предложения TAKE ADVANTAGE OF ницу. Информация предложения стабилизируется гиперциклами на диаграмме соответствует 10 копиям в памяти ЭВМ. Все мени; время изменяется дискретно вдоль горизонтальной оси. бания, причем от слова к слову сохраняется определенный рех слов устойчиво и относится к такому же типу, что и

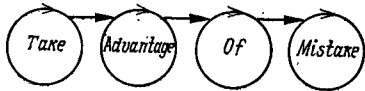
В первом варианте игры мы попытаемся получить простое сосуществование четырех слов. Для этого присвоим всем правильным *словам* в предложении одну и ту же селективную ценность, тогда как ошибка в любом слове будет делать его существование менее выгодным, чем правильного слова, что отразится в умножении селективной ценности на определенный множитель (на бит). Как и прежде, слова могут воспроизводиться, причем их суммарное число остается равным N . Этот вариант, однако, отличается от первоначальной игры тем, что теперь отдельные слова ведут себя как независимые репликативные



MISTAKE представляет собой самовоспроизводящуюся единичную связью между словами. Каждое напечатанное слово слова в вертикальном ряду относится к одному моменту времени. После начального равномерного распределения слов возникает колебание по фазе. Распределение ошибок для каждого из четырех слов устойчиво и относится к такому же типу, что и

единицы. Табл. 5 показывает некоторые типичные результаты такой игры. Несмотря на то что все слова имеют одну и ту же селективную ценность и конкурентоспособны по отношению к своим ошибочным копиям, предложение в целом неустойчиво. Конкуренцию может выиграть только одно из четырех слов, но никак нельзя предсказать, какое именно. Эту ситуацию можно характеризовать тавтологией «выживание выживающего». Термин «наиболее приспособленный» не характеризует здесь ничего, кроме самого результата соревнования.

В следующем варианте игры мы введем функциональную связь между соседними словами: данное слово катализирует воспроизведение следующего слова, если при этом образуется осмысленная последовательность



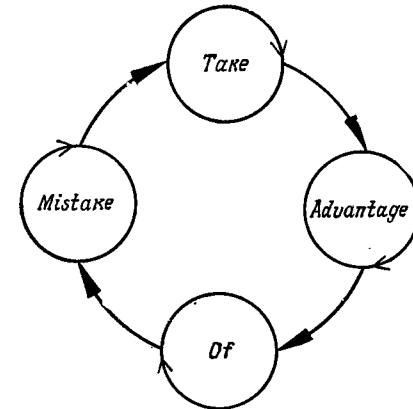
Сила связи пропорциональна численности популяции катализатора (т. е. числу копий данного слова в памяти ЭВМ). Другими словами, воспроизведение усиливается по следующему кинетическому закону:

$$k_i x_i \text{ и } k_i' x_i x_{i-1} \text{ для } i = 2, 3, 4,$$

где x_i или x_{i-1} — соответствующие численности популяций, в данном случае популяций в памяти ЭВМ. Результатом этого варианта игры обычно является фиксация последнего слова в предложении, т. е. слова «mistake», в то время как все другие слова «вымирают». Только в том случае, когда связь относительно слаба и определенное значение k_i выбрано достаточно большим, соответствующее слово (i) может «вытеснить» все другие, т. е. происходит отбор против (существенно) независимых конкурентов. Тот результат, что последнее слово в последовательности получает всю выгоду от связи (когда члены связи преобладают), кажется удивительным. Можно было бы ожидать, что существует по крайней мере какая-то область устойчивости для всего предложения. Это верно для определенной величины численности популяций, если значения кинетических параметров располагаются в определенном порядке относительно положения слов в последовательности. Однако исследование особых точек, проведенное в разд. VII, показывает, что даже при этих специальных условиях численность лишь последнего члена в цепи будет расти пропорционально суммарной численности популяции, численность же всех других членов становится

существенно постоянной независимо от размеров суммарной популяции. Следовательно, в растущей популяции относительное обилие последнего члена резко изменяется, пока вся система снова не достигнет области, где устойчивость сохраняет только член с высоким обилием. В процессе молекулярной эволюции численности индивидов обычно испытывают именно такие резкие изменения — от одной мутантной копии до ощутимой величины (более чем) 10^9 копий. Итак, результат нашей игры оказывается характерным для реальных процессов, протекающих в природе.

Тот факт, что линейная связь — если она вообще работает — передает все преимущество последнему члену последовательности, дает четкое указание на возможное решение проблемы: связи должны образовывать замкнутый цикл



Тогда усиление, обусловленное связью, будет перемещаться по кругу через все слова в последовательности. Наше предложение на самом деле было выбрано так, что оно автоматически обеспечивает такое циклическое наложение из-за слова «mistake». Поскольку каждое слово является каталитическим циклом (т. е. самореплицирующейся единицей), вся система представляет собой гиперцикл второй степени

в соответствии с определением, данным в части А. Исход игры представлен на рис. 16. Видно, что все четыре слова имеют устойчивые стационарные численности, на которые наложены периодические вариации. Селективные ценности различных слов могут не быть одинаковыми — такая ситуация для любой реальной системы очень маловероятна. Далее, каждое слово представлено стабильным распределением мутантов. Если только какое-нибудь слово не стирается флуктуационной катастрофой (которая становится очень маловероятной при достаточно большом числе копий), численности популяций продолжают варьировать. Другими словами, информация всего предложения устойчива.

VI. Общая классификация динамических систем

VI.1. Определения

В следующих разделах мы займемся более строгим математическим анализом динамических систем, особенно таких, которые важны с точки зрения доклеточной самоорганизации. Чтобы определить, какие именно системы важны, мы должны обследовать различные классы сетей реакций, нециклических и циклических. Эволюционные процессы могут быть феноменологически описаны с помощью систем дифференциальных уравнений, как было показано на конкретном примере в части А. Тогда термин «динамическая система» будет относиться к полному многообразию всех интегральных кривых (решений) данной системы дифференциальных уравнений.

Рассмотрим общую динамическую систему, которая описывается n обыкновенными автономными дифференциальными уравнениями первого порядка:

$$\frac{dx_i}{dt} \equiv \dot{x}_i = \Lambda_i(x_1, \dots, x_n, k_1, \dots, k_m; B); \quad (30)$$

$$i = 1, 2, \dots, n.$$

В дальнейшем мы распространим наш анализ и на некоторые неавтономные системы, для которых $\Lambda_i = \Lambda_i(t)$.

Как и прежде, x_i — это популяционные переменные, которые обычно будут относиться к самореплицирующимся макромолекулярным ансамблям. Константы k_i ($i = 1, 2, \dots, m$) играют роль параметров и могут быть составлены из констант скоростей элементарных процессов, констант равновесия для обратимых стадий с быстро устанавливающимся равновесием и из концентраций таких молекул, которые служат (высокоэнергетическим) строительным материалом для синтеза макромолекул — при допущении, что эти концентрации поддерживаются постоянными и, следовательно, их можно считать не зависящими от времени. Оба набора значений x и k можно представить в виде вектор-столбцов в пространстве концентраций или соответственно в пространстве параметров:

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad \text{и} \quad k = \begin{pmatrix} k_1 \\ k_2 \\ \vdots \\ k_m \end{pmatrix}.$$

Буквой B мы обозначаем начальные условия для данного набора интегральных кривых; в нашем случае эти начальные условия являются набором начальных концентраций x_0 .

Согласно процедуре, использованной в части А, мы подразделяем функции Λ_i на три составляющих:

$$\Lambda_i = A_i - \Delta_i - \phi_i. \quad (31)$$

Величины A_i состоят из всех положительных вкладов в скорости химических реакций и представляют собой «усиление» переменных x_i , в то время как Δ_i включают все отрицательные кинетические члены, эквивалентные «разложению» макромолекулярного вида. Наконец, ϕ_i — это поток, который может либо разбавлять компонент i , либо поддерживать его концентрацию

на постоянном уровне в зависимости от внешних ограничений, наложенных на систему. Разность $A_i - \Delta_i$ может быть названа функцией чистого роста Γ_i . Для дарвиновской системы (см. часть А) Γ_i определяется как $W_{ii}x_i + \sum_{k \neq i} w_{ik}x_k$ и при суммировании по всем видам k от 1 до n получается выражение, подобное функции избыточного роста $E = \sum_{k=1}^n E_k x_k$.

VI.2. Неограниченный рост

Снятие селекционных ограничений приводит к новой системе дифференциальных уравнений

$$\dot{x}_i = \Gamma_i(x, k, B), \quad (32)$$

описывающей ситуацию, которая впредь будет называться «неограниченным ростом». Эта терминология характеризует систему в целом; индивидуальные члены могут при этом распадаться или находиться в стационарном состоянии.

Допустим, что мы можем представить Γ_i в виде полинома, переменные которого суть концентрации x_i (полиномом можно аппроксимировать также иррациональные выражения или отношения полиномов). Тогда в Γ_i обычно можно выделить ведущие члены, которые будут доминировать в определенной области концентраций. Как правило, эти ведущие члены являются просто одночленами данной степени x_i . Они-то и определяют динамическое поведение системы.

Рис. 17¹ иллюстрирует простой случай $\dot{x} = kx^p$. Стандартные решения были нормированы так, чтобы $x(0) = 1$ и $\dot{x}(0) = 1$. Как указано в подписи к рисунку, все семейство интегральных кривых можно разде-

¹ В подписи к рис. 17 содержится ошибка, замеченная авторами данной книги (Eigen M., Schuster P. 1979. Naturwissenschaften, 66, 512): на самом деле кривая 4, для которой $\Gamma(x) = e^{1-x}$, не разделяет области А и В. Однако выводы авторов, касающиеся достаточно больших значений t , и все выводы, сделанные в тексте, остаются в силе. — Прим. перев.

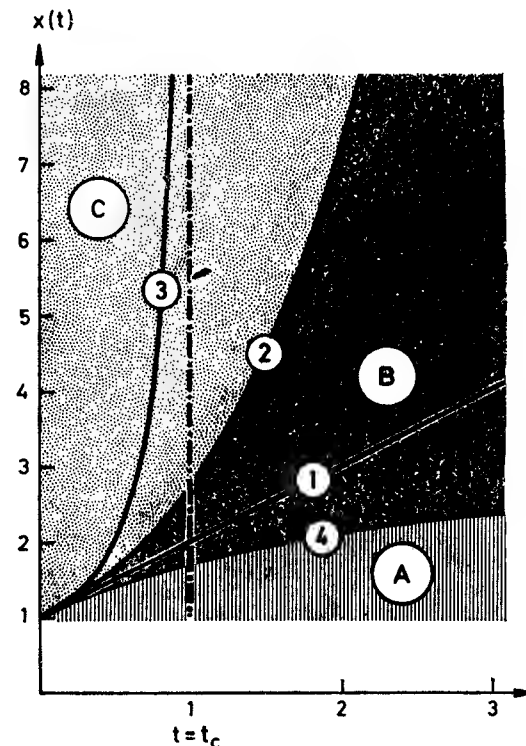


Рис. 17. Различные типы роста можно описать с помощью одночленных функций роста $\Gamma(x) = dx/dt$ (нормированных к $\Gamma = 1$ и $x = 1$ при $t = 0$). В области А нет функций роста, которые могут быть представлены простым одночленом $\Gamma = x^p$. В этой области все численности популяций $x(t)$ остаются конечными при $t \rightarrow \infty$. Пограничная кривая между областями А и В задается функцией роста $\Gamma(x) = e^{(1-x)}$ (кривая 4). Область В представлена всеми одночленами $\Gamma(x) = x^p$, где $-\infty < p < 1$. Кривая 1 — пример постоянной скорости роста ($p = 0$). Экспоненциальному росту ($p = 1$) соответствует пограничная кривая 2 между областями В и С. В то время как в области В численности популяций достигают бесконечности только через бесконечное время, в области С они имеют сингулярности в конечные моменты времени. Кривая 3, например, соответствует гиперболическому росту ($p = 2$, сингулярность при $t = t_c = 1$).

лить на три класса, располагающихся в разных областях диаграммы концентрация — время. Рассмотрим три типичных случая, которые представляют для нас особый интерес (см. табл. 6).

1. Кривая 1 характеризует систему с постоянной (положительной) скоростью роста. Популяционная переменная $x(t)$ растет линейно во времени. Эта кривая является также примером семейства кривых из области В, которые растут до бесконечности за бесконечное время. Обычным примером такого рода может служить реакция необратимого образования вещества при постоянных концентрациях реагента. Если популяции самовоспроизводящихся видов в экологических нишах, добывающие пищу из независимых источников, растут со скоростью, соответствующей постоянному притоку питательных веществ или постоянной скорости их образования, то они тоже являются примерами систем, скорость роста которых не зависит от размеров популяции.

2. Кривая 2 соответствует случаям, когда скорости роста линейно зависят от популяционной переменной, и соответствует экспоненциальному росту x в зависимости от t , типичному для дарвиновского поведения (часть А). Кроме того, кривая 2 разграничивает области В и С, т. е. функции, которые достигают бесконечности за бесконечное и за конечное время соответственно.

3. Наконец, кривая 3 представляет собой пример функции с сингулярностью при конечном значении времени $[t_c = (kx_0)^{-1}]$. В этом частном случае предполагается, что скорость роста пропорциональна квадрату популяционной переменной.

Всю область С можно охарактеризовать как область «гиперболического роста». Конечно, в любом реальном и конечном мире популяция не может расти до бесконечности — это обусловлено конечностью имеющихся ресурсов. Однако свойства, от которых зависит существование гипотетической сингулярности, будут все-таки приводить к поведению, совершенно не похожему на то, с чем мы сталкиваемся в дарвиновских системах.

Здесь мы можем дать более общее определение «степени» p функций роста, которое окажется полезным для классификации. Как и прежде, p_i — степень ведущего члена функции роста Γ_i . Тогда n -мерную динамическую систему можно характеризовать множеством значений $p_i (p_1, p_2, \dots, p_n)$. В том случае, когда степени p_i одинаковы:

$$p_1 = p_2 = \dots = p_n \equiv p, \quad (33)$$

мы будем называть систему «чистой». В противном случае мы имеем дело со «смешанными» системами, которые можно классифицировать в соответствии с распределениями их значений p_i . Очевидно, что «чистые» системы исследовать значительно легче, чем «смешанные».

VI.3. Ограниченный рост и отбор

В действительности мы всегда имеем дело с системами, рост которых по той или иной причине ограничен. При экспериментальных исследованиях мы должны обеспечить воспроизводимость условий. Поэтому необходимо формализовать эти условия и включить их в теоретическое рассмотрение.

В термодинамике необратимых процессов мы предпочли бы выбрать такие селекционные ограничения, которые облегчают термодинамическое описание, например постоянные обобщенные силы или постоянные обобщенные потоки. Мы должны согласовать их с условиями отбора и эволюции, которые могут реализоваться в природе. Ограничения ϕ_i , использованные в уравнении (31), имеют слишком общий вид и поэтому непригодны для прямого анализа. Вообще говоря, можно выделить специфические и неспецифические селекционные ограничения. В первом случае ограничения действуют специфически на какой-либо один вид или на несколько видов, тогда как второй случай относится к регуляции общего потока ϕ . Тогда изменения всех популяционных переменных будут пропорциональны их текущим значениям x_i :

$$\dot{\phi}_i = \frac{x_i}{c} \phi. \quad (34)$$

На практике неспецифические селекционные ограничения можно наложить на динамическую систему, введя непрерывный поток разбавления. Тем самым можно контролировать суммарную концентрацию $c = \sum x_i$. Соответствующее дифференциальное уравнение для c

$$\dot{c} = \sum_{j=1}^n \dot{x}_j = \sum_{j=1}^n \Gamma_j(x) - \phi \quad (35)$$

удовлетворяет условию стационарности $\dot{c} = 0$, когда поток регулируется так, чтобы компенсировать результирующую избыточную продукцию:

$$\phi = \phi_0 = \sum_{j=1}^n \Gamma_j(x). \quad (36)$$

Это селекционное ограничение, называемое ограничением «постоянной организации», было введено ранее и использовалось также в части А. Условие (36) будет часто применяться в последующих разделах для облегчения общего анализа селекционных процессов. Исследовались также другие типы ограничений [53]. Как будет видно из следующего раздела, важные особенности селекционных и эволюционных процессов довольно мало чувствительны к типу наложенных ограничений. (Хотя они, конечно, всегда отражаются на количественных результатах.)

Условие постоянной организации ведет к следующим дифференциальным уравнениям для динамической системы:

$$\dot{x}_i = \Gamma_i(x) - \frac{x_i}{c_0} \sum_{j=1}^n \Gamma_j(x), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (37)$$

Здесь c_0 — стационарное значение суммарной концентрации, которое можно сохранять постоянным, поддерживая поток на уровне ϕ_0 .

Селекционное поведение трех простых функций роста ($p = 0, 1$ и 2 ; см. обсуждение в подписи к рис. 17) отражено в табл. 6.

1. Постоянная скорость роста — что соответствует линейному росту популяции во времени — при огра-

Таблица 6

Скорости роста и селекционное поведение динамической системы $\dot{x} = \Gamma - \phi$ при селекционном ограничении постоянной общей организации

Неограниченный рост			Асимптотическое поведение при ограничении постоянной организации	
р	интегральная кривая	тип роста	$\bar{x}$	тип селекционного поведения
1 0 k	$x = x_0 + kt$	Линейный	$\bar{x}_i = \frac{k_i c_0}{\sum k_j}$	Сосуществование видов без отбора
2 1 kx	$x = x_0 \exp(kt)$	Экспоненциальный	$\bar{x}_k = c_0, \bar{x}_i = 0$ $k - k_i > 0, i \neq k$	Конкуренция, ведущая к отбору глобально наиболее приспособленного вида
3 2 kx ²	$x = x_0(1 - kx_0 t)^{-1}$	Гиперболический	$\bar{x}_k = c_0, \bar{x}_i = 0$ $k = 1, 2, \dots, n; i \neq k$	Конкуренция, стремящаяся к локальной оптимизации, решение «раз и навсегда»

ничении постоянной организации дает устойчивое сосуществование всех партнеров, присутствующих в системе. Рост численности мутантов, имеющих преимущество, сдвигает стационарные отношения, но система в целом остается устойчивой.

2. Линейная скорость роста, соответствующая экспоненциальному росту популяции, приводит к конкуренции и отбору «наиболее приспособленного». Мутанты, имеющие преимущество, после своего

появления дестабилизируют и замещают установившуюся популяцию.

3. Нелинейная скорость роста ($p > 1$), характерная для гиперболического роста, также ведет к отбору, более жесткому, чем в дарвиновской системе, о которой шла речь в п. 2. Однако мутанты с кинетическими параметрами, дающими преимущество, в общем не способны расти и дестабилизировать установившуюся популяцию, потому что селективная ценность является функцией численности популяции (например, для $p = 2$ $W \sim x$). Отсюда преимущество любой установившейся популяции с конечным значением x настолько велико, что оно едва ли может быть уменьшено одиночной мутантной копией, какой бы она ни была. Тогда отбор является решением, принятым «раз и навсегда». Здесь для сосуществования нескольких видов требуется кооперативная связь очень специального вида.

Приведенные примеры весьма типичны. Мы можем классифицировать системы в соответствии с их селекционным поведением либо как допускающие сосуществование, либо как конкурентные. В данной системе мы можем встретить более чем один тип поведения.

VI.4. Внутреннее уравнивание в растущих системах

Хотя условие постоянной организации значительно упрощает исследование динамической системы, при этом мы ограничиваемся системами с нулевым чистым ростом. В данном разделе мы попытаемся расширить круг рассматриваемых систем. Основная проблема состоит в том, чтобы найти, каким образом и при каких условиях можно делать предсказания о поведении растущих систем, основываясь на результатах, полученных из анализа соответствующих стационарных состояний. Для этой цели мы введем неспецифические селекционные ограничения [уравнение (34)], зависящие от времени:

$$\dot{x}_i = \Gamma_i(x) - \frac{x_i}{c(t)} \phi(t). \quad (38)$$

Функция $c(t)$ либо функция $\phi(t)$ может быть выбрана произвольно. Однако после этого вторая функция определяется следующим дифференциальным или соответственно интегральным уравнением:

$$\dot{\phi}(t) = \sum_{i=1}^n \Gamma_i(x) - \frac{d\phi}{dt}, \quad (39)$$

$$c(t) = c_0 + \int_0^t \left\{ \sum_{i=1}^n \Gamma_i(x) - \phi(\tau) \right\} d\tau. \quad (40)$$

Теперь следует ввести нормированные популяционные переменные $\xi = \frac{1}{c}x$. Тогда дифференциальные уравнения можно привести к следующему виду:

$$\dot{\xi}_i = \frac{1}{c(t)} \{ \Gamma_i(x) - \xi_i \sum_j \Gamma_j(x) \}. \quad (41)$$

Нетрудно убедиться, что $\dot{\xi}_i$ в явном виде не зависит от селекционного ограничения $\phi(t)$. Существует, однако, неявная зависимость через $c(t)$. Поэтому сделаем в нашем общем исследовании еще один шаг, рассмотрим несколько простых примеров. Допустим, что функции чистого роста $\Gamma_i(x)$ имеют одну и ту же степень λ по x . Хотя это условие кажется очень жестким, мы увидим, что почти все наши основные модельные системы с ним согласуются, по крайней мере при определенных граничных условиях. Однородность по x ведет к тому же условию, что и требование определенной степени $p(\lambda = p)$ в системе с неограниченным ростом (см. разд. I.5). Теперь преобразование переменных становится тривиальным:

$$\Gamma_i(x) = \Gamma_i(c\xi) = c^\lambda \Gamma_i(\xi), \quad (42)$$

и мы получаем следующие кинетические уравнения:

$$\dot{\xi}_i = c^{\lambda-1} \left\{ \Gamma_i(\xi) - \xi_i \sum_{j=1}^n \Gamma_j(\xi) \right\}. \quad (43)$$

Вид этих уравнений сразу же позволяет сделать два важных вывода. При $\lambda = p = 1$, т. е. для дарвиновской

системы, рассмотренной в части А, зависимость от c исчезает, и если использовать относительные популяционные переменные ξ_i , то не только поведение растущих и стационарных систем при $t \rightarrow \infty$, но и интегральные кривые будут идентичны.

Если $\lambda = p \neq 1$, то поведение ξ при $t \rightarrow \infty$ будет таким же, как и для стационарной системы при постоянной организации, если только $c(t)$ не обращается ни в нуль, ни в бесконечность. Итак, для всех реалистических систем с однородными функциями чистого роста G_i результаты исследования особых точек в ξ -пространстве, которые мы получим в следующем разделе, будут верны и для случая растущих популяций.

Последний результат можно распространить и на другие классы функций роста, как будет показано в разделе, посвященном исследованию особых точек. Внутреннее уравнивание чрезвычайно упрощает анализ сложных динамических систем. Во многих случаях результаты становятся идентичны или подобны тем, которые получены для стационарных условий. Если нас интересует селекционное поведение системы, то это именно те условия, которые имеет смысл рассматривать. В следующем разделе мы проанализируем более подробно различные динамические системы, находящиеся при этих условиях.

VII. Исследование особых точек самоорганизующихся сетей реакций

VII.1. Адекватный метод исследования

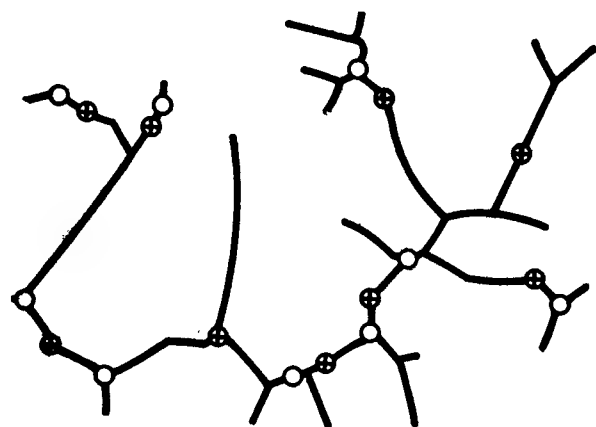
При анализе различных молекулярных процессов самоорганизации нас, естественно, больше интересует конечный результат отбора, чем детальное описание всего этого динамического процесса. Соответственно в этом разделе нам не потребуется вся информация, которая содержится в полной системе решений, удовлетворяющих системе дифференциальных уравнений. В качестве метода анализа мы выбираем исследование особых точек, потому что этот

метод наилучшим образом соответствует целям сравнительного анализа селекционного поведения. Лишь в некоторых случаях мы будем использовать также более тонкие методы, например исследование полных векторных полей.

В настоящее время исследование особых точек является обычным методом анализа асимптотического поведения динамических систем. Его изложение можно найти в соответствующих учебниках (см., например, [48]). Исследование особых точек применялось также для решения задач экономики, при анализе экологических моделей, а также химических реакций вдали от равновесия [49]. Представление о современном состоянии этой области можно получить, прочитав недавно опубликованный обзор [50].

VII.2. Топологические свойства

Пусть мы имеем карту горной страны (рис. 18) и хотим составить приблизительное представление об этом трехмерном ландшафте; такое представление дают нам линии уровня на двумерной карте. Это именно тот тип задач, с которыми имеет дело исследование особых точек. Ландшафт соответствует потенциальной поверхности, по которой движется динамическая система. В большинстве случаев полного знания этой потенциальной поверхности не требуется, и поэтому «карта особых точек» оказывается намного проще топографической карты, используемой нами для ориентации в незнакомой местности. «Карта особых точек» указывает положения лишь локально самых высоких и самых низких точек — таких, как горные вершины, перевалы и впадины, которые здесь называются источниками, седлами и стоками. Это особые точки потенциального поля. Часто на карту бывает необходимо нанести и гребни — линии, отделяющие долины друг от друга (рис. 18) и называемые поэтому «сепаратрисами». Карта особых точек, включающая сепаратрисы, позволяет предсказать, куда приведет траектория, которая начинается в данной точке на карте. Траектории — это линии наиболее



Б

Рис. 18. А. Топографическая карта дает абстрактное представление о местности. Линии (горизонталы) соединяют точки равной высоты. Показан район Восточных Альп (перепечатано из «Карты Австрии», масштаб 1:50 000, лист 177 (1962), с любезного разрешения Bundesamt für Eich und Vermessungswesen Abt. Landesaufnahme). Б. Карта особых точек, являющаяся дальнейшей абстракцией топографической карты А. $\circ$ — источники, или вершины; $\oplus$ — седловые точки, $\bullet$ — стоки; сплошными линиями обозначены сепаратрисы.

крутого спуска, по которым на местности будет следовать текущая вода. Однако гравитационное потенциальное поле у поверхности земли проще, чем те поля, с которыми мы сталкиваемся в самоорганизующихся динамических системах. В то время как вода, текущая по земле, всегда достигает стока — например, озера — самоорганизующиеся динамические системы могут проявлять более сложное поведение. Например, существует ситуация — предельные циклы, — когда (на языке нашей иллюстрации) вода не останавливается в определенной точке, а бесконечно циркулирует вдоль замкнутой кривой, которая определяется формой потенциального поля. Были описаны даже еще более странные ситуации, которые математики действительно называют «странными аттракторами», — они представляют собой нечто вроде неперiodических орбит. Аттрактор — более общее понятие, нежели сток. В эту категорию включаются не только стоки, но и устойчивые замкнутые орбиты и неперiodические орбиты.

На карте особых точек вся рассматриваемая поверхность может быть разделена на ряд областей, обычно называемых бассейнами, которые связаны с отдельными аттракторами. Границы этих областей являются сепаратрисами. Итак, из всех точек бассейна вода течет к одному и тому же аттрактору, который, конечно, должен находиться внутри этой области.

Теперь мы перейдем на более точный математический язык и охарактеризуем те величины и выражения, которые нам будут необходимы для дальнейшего обсуждения. Особые, или стационарные, точки динамической системы определяются как такие точки, в которых все концентрации или популяционные переменные x_i постоянны во времени. Следовательно, первые производные по времени обращаются в нуль:

$$\dot{x}_i = 0, \quad i = 1, 2, \dots, n; \quad (44)$$

тем самым определяются положения всех особых точек, принадлежащих данной динамической системе. Когда все случайные флуктуации популяционных

Класс		ω_1	ω_2		
1		<0	<0	Узловые	} Стоки
1		<0	<0	$\omega_1 = \omega_2$ Фокальные	
1		$-a+ib$	$-a-ib$	$a, b > 0$ Спиральные	
2		>0	<0	Седловая точка	
3		>0	>0	Источник	
4		>0	$=0$		
4		$=0$	<0		
4		$+ib$	$-ib$	Центр	

Рис. 19. Символы, используемые для классификации различных особых точек. Класс 1 — устойчивые особые точки, или стоки. Класс 2 — седловые точки. Класс 3 — источники. Класс 4 — неустойчивые особые точки, в том числе точки, собственные значения которых имеют нулевые действительные части. Эти примеры относятся к двумерной динамической системе.

переменных полностью подавлены, интегрирование уравнений динамической системы, «стартовой» из особой точки, дает независимые от времени постоянные популяции. Реакция системы на малые изменения концентраций в окрестности данной особой точки является великолепной основой для классификации этих точек. Эта реакция системы может быть описана при помощи множества нормальных мод, характеризующихся обратными постоянными времени ω_k — собственными значениями системы линейных дифференциальных уравнений, которая является наилучшей аппроксимацией нелинейной системы в окрестности рассматриваемой точки (разд. VII.4). Соответственно можно выделить четыре основных класса особых точек:

1. *Устойчивые особые точки, или стоки*, т. е. локально наиболее низкие точки. Все собственные значения ω_k имеют отрицательные действительные части, и, следовательно, флуктуации по всем возможным

направлениям в пространстве концентраций компенсируются внутренней противодействующей силой. В химии стоки соответствуют химическим равновесиям в замкнутых системах и устойчивым стационарным состояниям в открытых термодинамических системах.

2. *Седловые точки*, для которых хотя бы одно направление является неустойчивым. Здесь по крайней мере одно значение ω_k должно иметь положительную действительную часть. Следовательно, небольшое возмущение или флуктуация в этом направлении приводят к возникновению силы, стремящейся увеличить флуктуацию. В результате динамическая система будет удаляться от седловой точки.

3. *Источник* — локально наиболее высокая точка. Он отличается от седла только тем, что неустойчив по всем направлениям. Все значения ω_k имеют положительные действительные части.

4. *Еще один класс особых точек*, которые не поддаются полному исследованию в рамках линейной теории. Некоторые частоты ω_k имеют нулевые действительные части, и их природа может меняться в зависимости от вклада нелинейных членов. Примером такого рода служат центры, которые характеризуются чисто мнимыми собственными значениями. Траектории в окрестности центра представляют собой многообразие концентрических орбит. С такими ситуациями мы встретимся в данной работе.

По истечении «достаточно большого» времени (т. е. времени, много большего, чем максимальная постоянная времени динамической системы) каждая реалистическая динамическая система (т. е. система без внешнего подавления флуктуаций) достигнет аттрактора. Следовательно, результат отбора будет всегда совпадать с аттрактором в пространстве концентраций.

Окончательный результат процесса отбора соответствует либо устойчивому стационарному состоянию, либо непрерывно и периодически изменяющемуся семейству состояний. В некоторых особенно редких ситуациях могут происходить, кроме того,

непериодические изменения в пределах определенного множества состояний. Для характеристики всех этих устойчивых или квазиустойчивых конечных ситуаций в дифференциальной топологии используют общий термин — «аттрактор» динамической системы, куда включаются устойчивые точки, замкнутые орбиты и апериодические кривые. Внутри данного бассейна результатом процесса отбора является достижение одного и того же аттрактора, независимо от конкретных начальных условий.

VII.3. Адекватное пространство: симплекс концентраций

Концентрационные переменные, или численности популяций, образуют n -мерное открытое пространство $\mathbb{R}^n: \{x_1, x_2, \dots, x_n; -\infty < x_i < \infty, i=1, 2, \dots, n\}$, лишь часть которого имеет физический смысл:

$$\mathbb{X}^n \subset \mathbb{R}^n; \mathbb{X}^n: \{x_1, x_2, \dots, x_n; x_i \geq 0, i=1, 2, \dots, n\}. \quad (45)$$

Все концентрационные переменные можно просуммировать; сумма представляет собой неотрицательную и конечную общую концентрацию c :

$$c = \sum_{i=1}^n x_i, \quad 0 \leq c < \infty,$$

которая используется для нормировки:

$$\xi_i = \frac{x_i}{c}; \quad 0 \leq \xi_i \leq 1; \quad \sum_{i=1}^n \xi_i = 1. \quad (46)$$

Благодаря свойствам своих переменных $\mathbb{X}^n$ можно изоморфно отобразить на единичный симплекс S_n для каждого данного значения $c = c_0$. Соответствующее пространство будет обозначаться S^n :

$$c = c_0: \mathbb{X}^n \Leftrightarrow S^n: \{\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n\}. \quad (47)$$

Единичный симплекс S_n — это правильный многогранник с n вершинами в соответствующем $(n-1)$ -

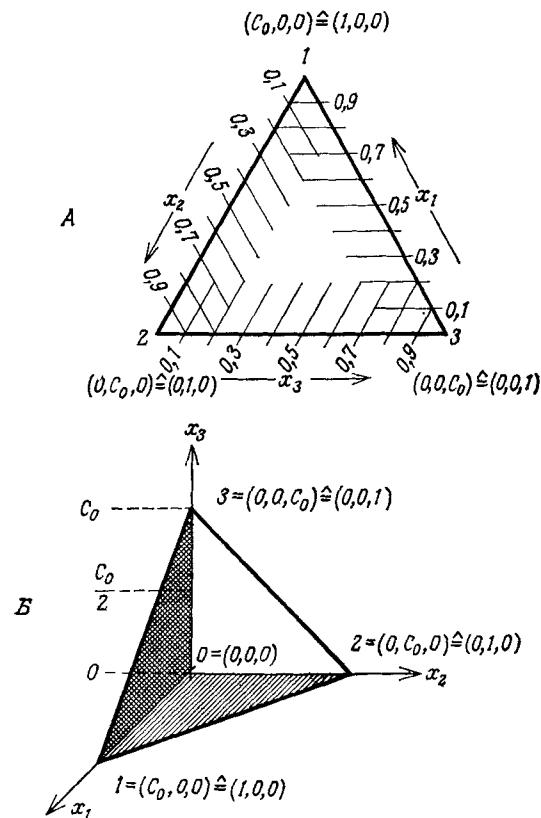


Рис. 20. Диаграмма А изображает симплекс S_3 , а диаграмма В показывает, как этот симплекс вписывается в пространство концентраций, имеющих физический смысл. Для некоторых точек указаны соответствующие суммарные концентрации $c_0 = \sum_i x_i$ или координаты x_1, x_2, x_3 и ξ_1, ξ_2, ξ_3 (в скобках).

мерном подпространстве, определенном условием $\sum_{i=1}^n \xi_i = 1$. Ребра симплекса имеют единичную длину и представляют собой координатные оси для переменных ξ_i . В качестве иллюстрации на рис. 20

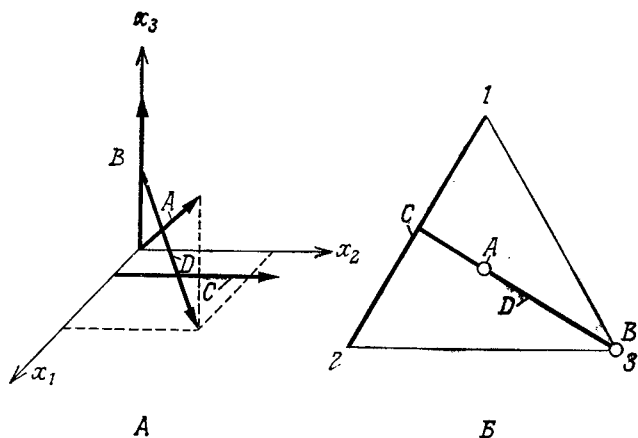


Рис. 21. Точки, положения которых удовлетворяют характерным зависимостям от суммарной концентрации c_0 в пространстве концентраций $\mathbb{X}_3(A)$ и на симплексе S_3 (B). $A = (c_0/3, c_0/3, c_0/3)$, $B = (0, 0, c_0)$, $C = (1, c_0 - 1, 0)$ и $D = (c_0 - 1, c_0 - 1, 2 - c_0)$. Стрелки на A показывают, куда движутся точки при увеличении суммарной концентрации (заметим, что все множество точек, у которых все координаты пропорциональны c_0 , — например, A и B — отображаются в одну и ту же точку на S_3).

показан симплекс S_3 . Диаграммы на S_3 знакомы химикам по изображениям тройных систем. Вследствие уравнения (46) динамическая система на единичном симплексе потеряла одну степень свободы по сравнению с $\mathbb{X}^n$. Другими словами, переменные ξ_i из-за нормировки всегда относятся к фиксированному значению $c = c_0$, и тем самым вводится одна линейная зависимость между переменными.

Наконец, мы хотели бы подчеркнуть различие между картами на $\mathbb{X}^n$ и S^n , которое становится очевидным при сравнении результатов, полученных для различных значений c_0 . Размеры симплекса S_n фиксированы вследствие нормировки, тогда как размеры области концентраций $\mathbb{X}^n$, имеющей физический смысл, варьируют с c_0 . Положения и нормальные моды особых точек в общем случае также будут зависеть от c_0 . Для полного описания асимптотиче-

ского поведения динамической системы необходимо построить карту особых точек, которые сами являются «функциями» суммарной концентрации c_0 . Положения многих особых точек, как мы увидим дальше, зависят от концентраций очень просто: их координаты пропорциональны c_0 . При изменении суммарной концентрации c_0 эти точки движутся вдоль прямых, проходящих через начало координат в $\mathbb{X}^n$ (см. рис. 21), и, следовательно, их образами являются отдельные точки в S_n . Соответственно карта особых точек в целом становится намного проще. Эта формальная зависимость карты особых точек от значения суммарной концентрации c_0 будет иметь особое значение при анализе растущих систем.

Высокосимметричная часть определенной $(n - 1)$ -мерной гиперплоскости, погруженной в n -мерное пространство концентраций, называется *единичным симплексом*. Пример симплекса в трехмерном пространстве дан на рис. 20. Единичный симплекс включает в себя всю область концентраций, имеющую физический смысл, и более всего пригоден для графического представления процессов отбора.

VII.4. Исследование нормальных мод

Начиная исследование общей системы линейных дифференциальных уравнений, мы сначала должны определить особые точки из условия $\dot{x}_i = 0$. Для прямого исследования динамической системы важно знать все особые точки в исследуемой области. Однако в общем случае этой информации недостаточно. Траектории n -мерной динамической системы часто заканчиваются в стоках. Однако могут существовать устойчивые замкнутые орбиты или странные аттракторы, о существовании которых можно судить на основании тщательного исследования природы областей, окружающих особые точки, и исследования векторных полей. Например, устойчивые предельные циклы в двух измерениях удается идентифицировать с помощью карт Пуанкаре. Информацию о природе особых точек можно получить в результате исследования нормальных мод.

Для этой цели динамическую систему линеаризуют в окрестности данной особой точки $\bar{x}$:

$$\dot{z}_i = \Lambda_i(\bar{x}) + \sum_{j=1}^n A_{ij} z_j + O(|z|^2). \quad (48)$$

Новые переменные z_i определяются следующим образом:

$$z_i = x_i - \bar{x}_i \quad \text{или} \quad z = x - \bar{x}. \quad (49)$$

Коэффициенты A_{ij} являются элементами матрицы Якоби (A), определенной в особой точке $\bar{x}$:

$$A_{ij} = \left(\frac{\partial \Lambda_i}{\partial x_j} \right)_{x=\bar{x}}. \quad (50)$$

Поскольку $\Lambda_i(\bar{x}) = 0$ по определению особой точки, линеаризованная система дифференциальных уравнений дается следующим выражением:

$$\dot{z} = A \cdot z. \quad (51)$$

Обратные постоянные времени, соответствующие нормальным модам, получаются теперь как собственные значения матрицы A. Собственные векторы ξ_i определяются в виде соответствующих линейных комбинаций концентрационных переменных:

$$A \cdot \xi_j = \omega_j \cdot \xi_j. \quad (52)$$

В общем случае ω_j являются комплексными величинами и определяют тип особой точки; наиболее важные типы были уже приведены на рис. 19.

Если матрица A не является сингулярной, устойчивая особая точка линеаризованной системы (51) почти во всех случаях соответствует устойчивой особой точке нелинейной системы [51]. Существуют, однако, некоторые важные исключения ($\text{Re } \omega_j = 0$): центр для линейной системы в нелинейном случае может стать спиральным стоком и vice versa. Примером поведения такого типа служит знаменитая модельная система Лотки — Вольтерра [52]. В разд. VIII.1 мы встретимся еще с одним примером — гиперциклом размерности $n = 4$.

Если для данной динамической системы получается несколько устойчивых особых точек, предельных циклов или других аттракторов, то желательно также определить бассейны, для которых аттракторы являются пределами траекторий при $t \rightarrow \infty$. Индивидуальные бассейны отделяются друг от друга сепаратрисами, которые в принципе можно определить интегрированием в обратном направлении ($t \rightarrow -t$), начиная с седловых точек и следуя линиям крутого спуска. Если для данной динамической системы известны все устойчивые особые точки и другие аттракторы, а также их бассейны, то мы можем предсказать результат процесса отбора, начинающегося с любой точки в данном пространстве концентраций.

В некоторых случаях мы можем получить $\text{Re } \omega_j = 0$. Тогда линеаризация в окрестности особой точки не даст достаточной информации, и для полной характеристики необходимо вернуться к нелинейной динамической системе. Часто прямое исследование векторного поля в окрестности особой точки оказывается не очень трудным и дает нужные результаты.

Определение нормальных мод является существенной частью исследования особых точек. Оно представляет собой исследование траекторий динамической системы в малой окрестности особой точки. В большинстве случаев достаточно охарактеризовать устойчивость особой точки. Однако используемая при этом линейная аппроксимация иногда может не давать достаточной информации, и в таком случае требуются более тонкие методы анализа.

VII.5. Растущие системы

Из формулы (37) легко вывести дифференциальные уравнения для суммарной концентрации c :

$$\dot{c} = \sum_{j=1}^n \Gamma_j(x) \left(1 - \frac{c}{c_0} \right), \quad (53)$$

где c_0 — стационарное значение суммарной концентрации, которая регулируется неспецифическим потоком ϕ .

Очевидно, что это уравнение имеет особую точку при $c = c_0$. Собственное значение нормальной моды

$$\omega_c = - \frac{1}{c_0} \left(\sum_{j=1}^n \Gamma_j(x) \right)_{c=c_0} \quad (54)$$

будет отрицательным, пока сумма всех Γ_i остается положительной. Итак, в точке $c = c_0$ мы имеем устойчивое стационарное состояние.

В некоторых системах карта особых точек, отражающая внутреннюю организацию этих систем, зависит также от суммарной концентрации c_0 . Теперь мы можем придать некоторый физический смысл нашему рассмотрению, ранее остававшемуся чисто математическим. Для этого допустим, что имеется

нестационарная динамическая система, которая начинает эволюционировать при $t = t_0$ с соответствующим начальным значением суммарной концентрации $c(t_0) = c_0$. Селекционные ограничения подбираются таким образом, чтобы суммарная концентрация $c(t)$ менялась медленно по сравнению с внутренними процессами в динамической системе, т. е. все изменения, обусловленные внешними процессами, происходят намного медленнее, чем изменения, обусловленные внутренней организацией системы. В каждый момент времени система будет находиться вблизи устойчивого решения (т. е. вблизи стока, устойчивой замкнутой орбиты или аттрактора другого вида). Когда приведенные выше условия выполнены, система подходит достаточно близко к асимптотическому решению, и процесс, зависящий от времени, может быть описан как последовательность стационарных решений с непрерывно изменяющейся суммарной концентрацией. Пользуясь более физическим языком, мы можем сказать, что динамическая система развивается при установившемся внутреннем равновесии. Как и следовало ожидать, анализ системы необыкновенно упрощается, если выполнено условие внутреннего уравнивания.

Внутреннее уравнивание в динамических системах с однородными функциями роста G_i легко исследовать, потому что в этом случае карта особых точек S_n не зависит от суммарной концентрации c_0 . При возрастании c_0 селекционное поведение не изменяется. Более того, в растущей однородной системе асимптотическое поведение не зависит от степени внутреннего уравнивания. Итак, в системах этого типа окончательный результат селекционного процесса будет одним и тем же независимо от того, установились ли во время роста внутренние равновесия. Существуют, однако, ситуации, когда концепция внутреннего уравнивания не может использоваться без тщательного исследования. При определенной критической суммарной концентрации $c = c_{кр}$ в карте особых точек могут произойти резкие изменения, например стоки могут стать неустойчивыми, устойчивые предельные циклы могут исчезнуть и т. д. Хорошо известная неустойчивость такого типа — это «бифуркация Хопфа» [58]. Внутренне уравновешенная динамическая система, которая приближается к такой точке с одной стороны, — например, растущая система, подходящая к критической концентрации со стороны меньших значений концентраций, — становится существенно неравновесной после того, как она пройдет критическую точку.

Для анализа динамических систем в окрестности подобных точек требуется специальный подход. Мы встретимся с такими примерами в разд. VII. Весьма общее исследование подобных ситуаций было проведено Томом [59] — имеется в виду его теория катастроф.

Конечно, с биофизической точки зрения такие сложные динамические системы более интересны. Ведь в самом деле, для появления организованных структур требуются резкие изменения, подобные упомянутым выше разрывностям в карте особых точек. Динамические системы, описывающие переходы между различными уровнями организации, с неизбежностью должны проходить через определенные критические стадии, или периоды. Для конкретности мы рассмотрим один важный пример из области самоорганизации биологических макромолекул: переход от множества независимых конкурентов к функциональной единице, состоящей из конкурирующих полинуклеотидов и белков. В соответствии с определением, данным в разд. I.4, в конкурентной системе отбирается только один вид, и, следовательно, внутри S_n нет устойчивого аттрактора. С другой стороны, любая кооперативная система должна иметь такой аттрактор, иначе по крайней мере один из конкурирующих видов макромолекул вымрет через достаточно большое время. Следовательно, динамическая система, которая в принципе способна имитировать интересующее нас развитие от более хаотического к более организованному состоянию, должна содержать критическую неустойчивость при определенных значениях своих параметров.

VII.6. Анализ конкретных систем

а. Независимые конкуренты

Проиллюстрируем на конкретном примере, как проводится исследование особых точек. Возьмем задачу об отборе квазивида, о которой уже шла речь в части А. Результаты соответствующего математического исследования приведены в табл. 7. Координаты пространства концентраций даются нормальными леременными y_k ; собственные значения λ_k являются параметрами роста функций G_k . Анализ относится к данному распределению мутантов. Появление новых мутантов, дающих вклад в отобранный квазивид, будет изменять смысл концентрационных координат y_k , т. е. их связи с истинными концентрационными переменными x_k . Данные табл. 7 не нуждаются в пояснениях. В дальнейшем мы будем использовать их при сравнении трех функций роста $G_i = k_i x_i^p$, фигурирующих в табл. 6, т. е.:

Таблица 7

Исследование особых точек для отбора квазивида
(см. часть А)

Имеем следующее кинетическое уравнение:

$$\dot{y}_i = \lambda_i y_i - \frac{y_i}{c_0} \sum_{j=1}^n \lambda_j y_j, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Асимптотическое поведение определяется n особыми точками, расположенными в вершинах симплекса S_n .

$$\bar{y}_1 = \begin{pmatrix} c_0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \bar{y}_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ c_0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \dots, \quad \bar{y}_n = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ c_0 \end{pmatrix}.$$

Анализ нормальных мод для каждой особой точки $\bar{y}_k$ дает спектр n значений $\omega_j^{(k)}$:

$$\left. \begin{array}{ll} \omega_j^{(1)} = \lambda_j - \lambda_1 & \omega_j^{(2)} = \lambda_j - \lambda_2 \\ j=2, 3, \dots, n-1, n & j=1, 3, \dots, n-1, n \end{array} \right| \dots \left| \begin{array}{l} \omega_j^{(n)} = \lambda_j - \lambda_n \\ j=1, 2, \dots, n-2, n-1 \\ \omega_c^{(1)} = -\lambda_1 & \omega_c^{(2)} = -\lambda_2 \\ & \omega_c^{(n)} = -\lambda_n \end{array} \right|$$

Что касается степеней свободы симплекса S_n , то каждая особая точка $\bar{y}_k$ имеет $n-1$ нормальных мод с обратными постоянными времени $\omega_j^{(k)}$, которые описывают внутреннюю организацию распределения, обусловленную конкуренцией между различными квазивидами. Далее, симплекс S_n имеет одну нормальную моду $\omega_c^{(k)}$, которая соответствует изменению суммарной концентрации c . Все внутренние моды $\omega_j^{(k)}$ равны разностям собственных значений λ . Следовательно, имеется только одна устойчивая особая точка для наибольшего собственного значения $\lambda_m > \lambda_i$, $j = 1, 2, \dots, n$, $i \neq m$. Это узловое течение, т. е. все значения $\omega_j^{(m)}$ различны и отрицательны. Соответственно квазивид с наименьшим собственным значением описывается источником — вследствие положительности значений ω_j . Оставшиеся $n-2$ особые точки являются седлами, потому что им соответствуют как положительные, так и отрицательные $\omega_j^{(k)}$.

- 1) постоянная скорость роста: $p=0$;
- 2) линейная скорость роста: $p=1$;
- 3) квадратичная скорость роста: $p=2$.

1. Первый случай дает одну устойчивую особую точку — фокальный сток внутри единичного симплекса S_n :

$$\bar{x} = \frac{c_0}{\sum_{j=1}^n k_j} \begin{pmatrix} k_1 \\ k_2 \\ \vdots \\ k_n \end{pmatrix}. \quad (55)$$

«Внутри» единичного симплекса означает, что для всех координат x : $0 < x_i < c_0$. (Отрицательное) собственное значение матрицы Якоби n -кратно вырождено:

$$\omega = -\frac{\sum_{j=1}^n k_j}{c_0}. \quad (56)$$

То же самое справедливо и для ω_c , которое относится к изменению суммарной концентрации c .

Результатом является устойчивое сосуществование всех видов.

2. Второй случай рассмотрен в табл. 7. Напомним, что имеется только одна устойчивая особая точка. Тот факт, что она расположена в вершине симплекса, указывает на конкурентное поведение. Только одна из концентрационных координат узлового стока положительна ($=c_0$), все другие равны нулю. Как и в первом случае, карта не зависит от суммарной концентрации c_0 , а конечный результат не зависит от начальных условий.

3. Наконец, третий случай дает всего $2^n - 1$ особых точек, которые можно сгруппировать в три класса.

Первый класс включает n фокальных стоков, по одному в каждой вершине S_n .

$$\bar{x} = \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ x_k = c_0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \text{причем} \quad \begin{aligned} \omega_j^{(k)} &= -k_k c_0, \quad j = 1, 2, \dots, n-1 \\ \omega_c^{(k)} &= -k_k c_0. \end{aligned} \quad (57)$$

Других устойчивых особых точек нет. Расположение точек в вершинах единичного симплекса снова указывает на конкурентное

поведение, позволяющее выжить лишь одному конкуренту, т. е. данная ситуация соответствует чистому состоянию. Однако в этом случае нелинейных скоростей роста результат конкуренции зависит от начальных условий, потому что имеется n устойчивых точек (в противоположность линейному автокатализатору, когда особая точка только одна). Это означает, что каждый из n конкурентов может решить спор в свою пользу — в зависимости от начальных численностей популяции. Как только победитель утвердился, любой из конкурентов уже не может легко вытеснить его. Поэтому мы называем эту ситуацию «отбором раз и навсегда». Как и в двух предыдущих случаях, карта особых точек не зависит от суммарной концентрации c_0 .

Два других класса особых точек включают в себя один источник внутри единичного симплекса (все координаты его конечны) и $(2^n - n - 2)$ седловых точек — по одной на каждом ребре и по одной на каждой грани (включая все возможные гиперграни) S_n . Оба класса особых точек соответствуют неустойчивостям. Мы не приводим их координат и нормальных мод — они могут быть получены простыми вычислениями. Вместо этого мы иллюстрируем типичное селекционное поведение растущих систем на нескольких примерах единичных симплексов размерности 3 (см. рис. 22).

Мы выбрали эти три сравнительно простых модельных случая, чтобы проиллюстрировать метод исследования особых точек и подчеркнуть те его свойства, на которые следует обратить внимание. Природа особой точки, в частности то, какое решение она дает — устойчивое или неустойчивое, — имеет первостепенное значение для проблем отбора и эволюции. Не менее важна локализация особых точек в единичном симплексе. Кооперативный отбор множества репликативных единиц требует, чтобы особая точка лежала внутри единичного симплекса S_k , относящегося к подпространству $\mathbb{X}^k$, образованному концентрационными координатами k кооперирующихся единиц. С другой стороны, локализация стока на одной из вершин S_k характеризует конкуренцию, ведущую к отбору только одного из компонентов, в то время как локализации на ребрах, гранях или гипергранях указывают на частичную конкуренцию и отбор.

Построение аппарата трансляции, например, требует одновременного отбора нескольких репликативных единиц — предшественников различных генов. Ни одна из трех систем, рассмотренных выше, не

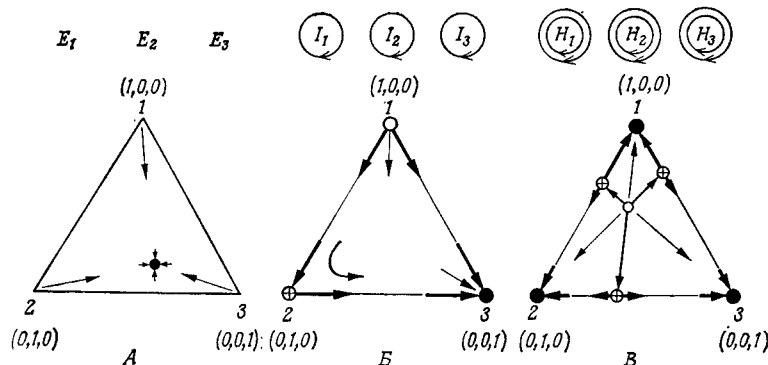


Рис. 22. Трехмерные карты особых точек для различных типов независимых конкурентов при ограничении постоянной организации. (Символы E , I и H были введены на рис. 10.)

А. Постоянная скорость роста ($p = 0$):

$$\dot{x}_i = k_i - \frac{x_i}{c_0} \sum_{j=1}^3 k_j;$$

$$k_1 = 1; \quad k_2 = 2; \quad k_3 = 3.$$

На карте имеется фокус внутри единичного симплекса S_3 , что означает устойчивое сосуществование всех трех видов. Легко изобразить все многообразие траекторий — прямых линий, проходящих через каждую точку S_n и ведущих в устойчивый фокус.

Б. Линейная скорость роста ($p = 1$):

$$\dot{x}_i = k_i x_i - \frac{x_i}{c_0} \sum_{j=1}^3 k_j x_j; \quad k_1 = 1; \quad k_2 = 2; \quad k_3 = 3.$$

Единственное устойчивое асимптотическое решение системы — это чистое состояние, которое включает в себя только вид 3. За исключением двух ребер, $\bar{1}2$ и $\bar{2}3$, все траектории начинаются в точке 1 и кончаются в точке 3.

В. Квадратичная скорость роста ($p = 2$):

$$\dot{x}_i = k_i x_i^2 - \frac{x_i}{c_0} \sum_{j=1}^3 k_j x_j^2; \quad k_1 = 1; \quad k_2 = 2; \quad k_3 = 3.$$

Симплекс S_3 разбивается на три области, каждая из которых является бассейном устойчивой особой точки. Размеры бассейнов зависят от значений соответствующих констант скоростей. Поскольку наибольшей из них является k_3 , максимальные размеры бассейна имеет особая точка $\bar{x}_3$.

удовлетворяет требованиям такого одновременного отбора. Первая система, по-видимому, допускает существование, но она не селекционна и поэтому не может эволюционировать к оптимальному функционированию. Вторая система допускает сосуществование лишь в узких пределах распределения квазивида: она не толерантна к дивергенции генотипов, что требуется для облегчения фенотипической диверсификации. И наконец, третья система в высшей степени антикооперативна — настолько, что однажды установившийся вид подавляет в процессе отбора любого мутанта независимо от того, обладает ли он селективным преимуществом.

Следуя указаниям, вытекающим из сравнительного обзора в разд. V, мы проанализируем теперь более подробно ансамбли с функциональными связями. Эти ансамбли будут содержать репликативные единицы в целях сохранения генетической информации и в то же время они будут кооперативно стабилизироваться связями, которые делают функцию роста существенно нелинейной. Поэтому ожидаемые свойства системы со связями будут в какой-то мере сходны со свойствами, характерными для третьего примера независимых конкурентов.

б. Каталитические цепи

Самый прямой способ установления связи между всеми членами ансамбля — это построение цепи посредством связующих реакций, аналогично тому как мы связываем слова в предложения (рис. 23).

Члены кинетических уравнений, соответствующие этим связям, приводят к неоднородности функций чистого роста Γ_i для всех членов, кроме первого:

$$\dot{x}_1 = k_1 x_1 - \frac{x_1}{c_0} \left[k_1 x_1 + \sum_{j=2}^n (k_j x_j + k'_j x_j x_{j-1}) \right],$$

$$\dot{x}_i = k_i x_i + k'_i x_i x_{i-1} - \frac{x_i}{c_0} \left[k_1 x_1 + \sum_{j=2}^n (k_j x_j + k'_j x_j x_{j-1}) \right] \quad (58)$$

для $i = 2, 3, \dots, n$.

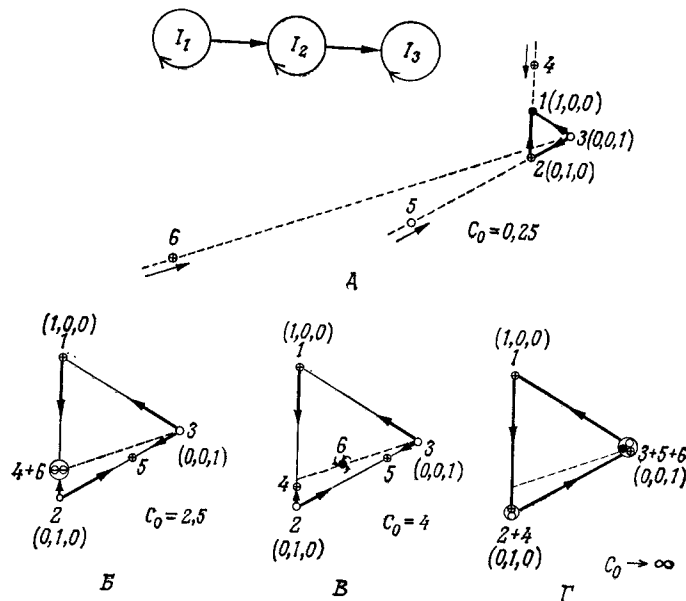


Рис. 23. Карты особых точек каталитической цепи самореплицирующихся единиц $\textcircled{1}_i$ при ограничении постоянной организации:

$$\Gamma_1 = k_1 x_1;$$

$$\Gamma_i = k_i x_i + k'_i x_i x_{i-1} \quad (\text{для } i = 2, 3);$$

$$k_1 = 3; \quad k_2 = 2; \quad k_3 = 1; \quad k'_2 = 2; \quad k'_3 = 1.$$

$$1 = \bar{x}_1; \quad 2 = \bar{x}_2 \dots 6 = \bar{x}_6,$$

При малых концентрациях (A) устойчивое решение соответствует отбору вида 1. Однако если два других вида еще не вымерли к тому моменту, когда суммарная концентрация достигает критического значения, то возникает новое стационарное состояние, в котором все три вида становятся устойчивыми (B). Дальнейшее увеличение суммарной концентрации (B) благоприятствует только виду 3, так что конечная ситуация (Г) отвечает отбору этого вида. Однако механизм данного отбора отличается от механизма отбора в случае независимых конкурентов.

Анализ особых точек для каталитических цепей размерности три

На карте особых точек имеется шесть особых точек с координатами и нормальными модами, приведенными ниже:

$$\bar{x}_1 = \begin{pmatrix} c_0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\omega_1^{(1)} = k_3 - k_1$$

$$\omega_2^{(1)} = k_2' c_0 - k_1 + k_2$$

$$\bar{x}_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ c_0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\omega_1^{(2)} = k_1 - k_2$$

$$\omega_2^{(2)} = k_3' c_0 - k_2 + k_3$$

$$\bar{x}_3 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ c_0 \end{pmatrix}$$

$$\omega_1^{(3)} = k_1 - k_3$$

$$\omega_2^{(3)} = k_2 - k_3$$

$$\bar{x}_4 = \begin{pmatrix} \frac{k_1 - k_2}{k_2'} \\ \frac{k_2' c_0 - k_1 + k_2}{k_2'} \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\omega_1^{(4)} = \frac{(k_2' c_0 - k_1 + k_2)(k_2 - k_1)}{k_2' c_0}$$

$$\bar{x}_5 = \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{k_2 - k_3}{k_3'} \\ \frac{k_3' c_0 - k_2 + k_3}{k_3'} \end{pmatrix}$$

$$\omega_1^{(5)} = k_1 - k_2$$

$$\bar{x}_6 = \begin{pmatrix} \frac{k_1 - k_2}{k_2'} \\ \frac{k_1 - k_3}{k_3'} \\ k \end{pmatrix}$$

$$k = \frac{k_2' k_3' c_0 - k_3' (k_1 - k_2) - k_2' (k_1 - k_3)}{k_2' k_3'}$$

$$\omega_2^{(4)} = \frac{1}{k_2'} \{ k_2' k_3' c_0 - k_3' (k_1 - k_2) - k_2' (k_1 - k_3) \}$$

$$\omega_2^{(5)} = \frac{(k_3' c_0 - k_2 + k_3)(k_3 - k_2)}{k_3' c_0}$$

$\omega_1^{(6)}$ и $\omega_2^{(6)}$ — собственные значения матрицы Якоби $A(x = \bar{x}_6)$

Три особые точки — $\bar{x}_1$, $\bar{x}_2$ и $\bar{x}_3$ — лежат в вершинах единичного симплекса S_3 (см. рис. 23), и, следовательно, имеет место конкуренция независимо от природы особых точек. Положения трех других особых точек зависят (линейно) от суммарной концентрации c_0 . Две особые точки — $\bar{x}_4$ и $\bar{x}_5$ — движутся вдоль ребер $\bar{1}\bar{2}$ и $\bar{2}\bar{3}$ симплекса, что указывает на частичную конкуренцию. Лишь особая точка $\bar{x}_6$ может перемещаться внутри S_3 , что означает кооперативный отбор всех членов цепи.

При низкой суммарной концентрации

$$c_0 < (k_1 - k_2)/k_2' \cdot (k_2 - k_3)/k_3' \text{ или } (k_1 - k_3)/k_3'$$

особые точки $\bar{x}_4$, $\bar{x}_5$ или соответственно $\bar{x}_6$ находятся вне симплекса S_3 , т. е. вне той области пространства концентраций, которая имеет физический смысл (по крайней мере одна концентрационная координата отрицательна). При $c_0 \rightarrow 0$ координаты этих особых точек даже стремятся к бесконечности. Динамическая система асимптотически становится идентичной системе экспоненциально растущих (несвязанных) конкурентов, которая характеризуется особыми точками $\bar{x}_1$, $\bar{x}_2$ и $\bar{x}_3$.

Если $k_1 > k_2$, k_3 и c_0 лежит выше порогового значения, которое дается суммой $[(k_1 - k_2)/k_2'] + [(k_1 - k_3)/k_3']$, то особая точка $\bar{x}_6$ оказывается внутри единичного симплекса, что указывает на кооперативное поведение. Однако она не стремится ни к какой точке внутри S_3 , а перемещается к вершине 3.

Из-за отсутствия однородности карты особых точек будут иметь более сложный вид, чем в рассмотренных до сих пор случаях.

Чтобы эта процедура была понятной, начнем с трехмерной системы, а затем распространим анализ на многомерный случай. В табл. 8 приведена сводка необходимых соотношений для трехмерного случая, а также кратко охарактеризованы карты особых точек. В соответствии с этим анализом три члена $(I_1 - I_3)$ линейной цепи самовоспроизводящихся единиц могут быть отобраны одновременно лишь при очень специальных условиях, а именно:

$$k_1 > k_2, k_3 \quad (59)$$

$$c_0 > \frac{k_1 - k_2}{k'_2} + \frac{k_1 - k_3}{k'_3}. \quad (60)$$

Кажется очень мало вероятным, чтобы партнеры, которые оказались удовлетворяющими условию (59), продолжали удовлетворять ему на протяжении длительных периодов эволюции [это означало бы, что мутации, изменяющие соотношение (59), никогда не происходят]. Если бы они были способны к этому, система развивалась бы крайне асимметричным образом: с ростом c_0 увеличивалась бы только численность популяции последнего члена цепи — по крайней мере при селекционных ограничениях. Поскольку ясно, что это скоро привело бы к расхождению численностей популяций на целые порядки величины, можно сделать вывод, что такая система не способна стабилизировать совместное функционирование, поскольку она не может контролировать относительные численности популяций в большом интервале суммарных концентраций.

Это поведение иллюстрирует рис. 23, на котором представлено как бы несколько моментальных снимков непрерывного процесса в системе, растущей в состоянии, близком к внутреннему равновесию. Для концентраций c_0 ниже критического уровня, заданного уравнением (60), три особые точки — x_1 , x_2 , x_3 — расположены вне единичного симплекса (рис. 23, А). Если c_0 равно критическому значению, то особая точка x_3 достигает границы симплекса (рис. 23, Б) и с ростом c_0 движется внутри его. При этом она изменяет свою природу — теперь это устойчивая особая точка (рис. 23, В), которая в данном конкретном случае является спиральным стоком. (Более детальное исследование особых точек в случае неоднородных функций роста будет проведено в работе [53].) Рис. 23, Г иллюстрирует окончательную судьбу этой устойчивой особой точки, а именно миграцию в вершину 3. Тем самым система приходит к чистому состоянию $x_3 = c_0$.

Основные результаты, полученные для трехмерного случая, легко обобщаются для n -мерной системы. Роль вида 3 играет вид п, вместо шести имеется $2n$ особых точек. Самая интересная

особая точка — это $\bar{x}_{2n}$. Ее положение легко определить:

$$\bar{x}_{2n} = \begin{pmatrix} \frac{k_1 - k_2}{k'_2} \\ \frac{k_1 - k_3}{k'_3} \\ \vdots \\ c_0 - \sum_{j=2}^n \frac{k_1 - k_j}{k'_j} \end{pmatrix}. \quad (61)$$

Особая точка $\bar{x}_{2n}$ лежит внутри симплекса S_n в том и только в том случае, если константы скорости удовлетворяют соотношениям $k_1 > k_j$, $j = 2, 3, \dots, n$, и суммарная концентрация превосходит критическое значение

$$c_{кр} = \sum_{j=2}^n \frac{k_1 - k_j}{k'_j}. \quad (62)$$

Тогда $\bar{x}_{2n}$ соответствует устойчивому стационарному состоянию. В этом состоянии все концентрации, кроме x_n , постоянны, и поэтому при больших суммарных концентрациях система приближается к чистому состоянию $x_n = c_0$.

Резюмируем поведение каталитических цепей.

1. Устойчивые стационарные состояния существуют только в том случае, если константы скорости и суммарная концентрация удовлетворяют определенным соотношениям:

$$k_1 > k_j; j = 2, 3, \dots, n; \quad c_0 > \sum_{j=2}^n \frac{k_1 - k_j}{k'_j}.$$

Чтобы происходил отбор, элиминирующий другие нефункциональные единицы, на систему следует наложить селекционные ограничения, и отбор благоприятных мутантов не должен изменять требуемых неравенств, которым должны удовлетворять константы скорости.

2. Если условия п. 1 выполнены, то концентрации индивидуальных видов будут сравнимы по величине только в довольно узкой области суммарных

концентраций. С ростом c_0 последний член цепи I_n в (квази)стационарных условиях растет и, наконец, становится доминирующим.

Следовательно, каталитическая цепь вряд ли может служить системой, интегрирующей информацию.

в. Разветвленные системы

При эволюции систем со связями неизбежно будет происходить разветвление связей (рис. 24). Исследование особых точек таких разветвленных систем не обнаруживает каких-либо неожиданных новых особенностей. При очень малых суммарных концентрациях три вида ведут себя как независимые конкуренты. Теперь имеется два критических значения c_0 , при которых либо I_1 и I_2 , либо I_1 и I_3 сосуществуют. Какая именно из этих двух ситуаций реализуется, зависит от того, кому больше благоприятствует $I_1 - I_2$ или I_3 . Одна из двух особых точек оказывается устойчивым узлом, другая — седловой точкой. При более высокой суммарной концентрации устойчивая особая точка снова мигрирует по направлению к одной из вершин — 2 или соответственно 3. Такое поведение иллюстрирует рис. 24.

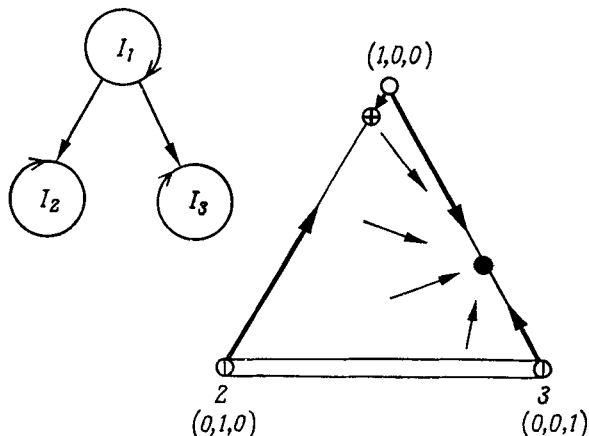


Рис. 24. Карта особых точек динамической системы, представляющей собой место разветвления в каталитической системе самореплицирующихся единиц $\odot$ при ограничении постоянной организации.

$$\Gamma_1 = k_1 x_1; \quad \Gamma_i = k_i x_i + k'_i x_i x_1 \quad (\text{для } i = 2, 3),$$

$$k_1 = 3; \quad k_2 = k_3 = 0; \quad k'_2 = 1; \quad k'_3 = 2; \quad c_0 = 3,5,$$

Исследованию здесь трехмерную систему можно обобщить двумя способами:

1. Из данной точки может начинаться более двух ветвей.
2. Отдельные ветви могут состоять из нескольких членов.

Исследование особых точек этих многомерных систем приводит в сущности к таким же результатам, как и в случае трех измерений. Их можно резюмировать следующим образом. Разветвленные системы самореплицирующихся единиц не являются устойчивыми на протяжении больших интервалов времени. Ветвь, рост которой наиболее эффективен, будет все больше доминировать, в то время как другие ветви будут исчезать. В конце концов останется только наиболее эффективная линейная цепь, и тем самым вся проблема сведется к динамической системе типа (58), которая уже рассматривалась в предыдущем разделе.

VII.7. Исследование особых точек гиперциклов

а. Классификация

Как мы видели в части А, замыкание цикла в динамических системах приводит к появлению у системы в целом совершенно новых свойств. Множество молекул, которые образуются в замкнутом цикле химических реакций, эквивалентно катализатору. Цикл катализаторов в свою очередь имеет автокаталитические свойства (рис. 4), и его можно считать самореплицирующейся системой. Мы установили, что линейные или разветвленные связи между самореплицирующимися единицами не приводят к отбору объединенной системы с функциональными связями; теперь можно задать вопрос, не сопровождается ли замыкание цикла в цепи связей изменением характера селекционного поведения всего ансамбля? Есть основания ответить на этот вопрос утвердительно, поскольку мы знаем, что в открытых цепях реципиентом всех преимуществ связей всегда был последний член.

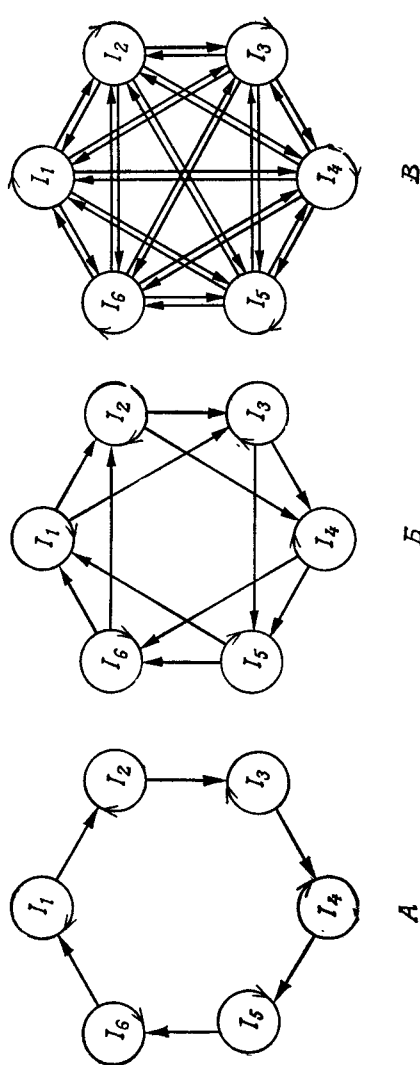


Рис. 25. Каталитические гиперциклы степени $p = 2$, $n = 6$ (A), степени $p = 3$, $n = 6$ (B) и степени $p = n = 6$ (B).

Общая классификация гиперциклов дана в части А. Простейшие представители этого класса сетей получаются в результате введения простой функциональной связи между самореплицирующимися единицами, как показано на рис. 25.

Данный раздел, посвященный гиперциклам, можно подразделить на три части. Сначала мы введем некоторые определения и критерии, полезные для классификации этого нового типа каталитических систем. Далее опишем результаты исследования особых точек для наиболее важных «чистых» типов гиперциклов. И наконец, рассмотрим один пример самоорганизующейся системы, которая представляет собой реалистический каталитический гиперцикл.

Прежде всего, гиперциклы отличаются от обычных каталитических циклов наличием нелинейных членов в выражениях для скоростей роста. В простых случаях функции G_i являются произведениями концентраций:

$$G_i = k_i \prod_{\lambda=1}^n x^{\rho_{\lambda i}}. \quad (63)$$

Показатели $\rho_{\lambda i}$ согласно (63), можно считать элементами матрицы $\mathbf{P}$. Индексы λ и i указывают, какая популяционная переменная x_λ в функции G_i должна возводиться в степень $\rho_{\lambda i}$. Следовательно, динамическая система полностью определяется матрицей показателей $\mathbf{P}$, вектором констант скоростей $\mathbf{k} = (k_1, \dots, k_n)$ и множеством начальных условий. Сначала мы рассмотрим только «чистые» случаи, которые характеризуются тем, что G_i являются однородными функциями. Требование однородности приводит к первому ограничению, налагаемому на элементы матрицы $\mathbf{P}$:

$$\sum_{\lambda=1}^n \rho_{\lambda i} = p; \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (64)$$

Сумма p теперь остается одной и той же для всех n дифференциальных уравнений и представляет собой степень функций роста, введенную в разд. V. Кроме условия однородности, мы потребуем, чтобы отдельные концентрации входили в G_i только в первой степени. Некоторые важные случаи зависимостей более высокого порядка будут рассмотрены ниже. Соответственно показатели $\rho_{\lambda i}$ имеют только два возможных значения: $\rho_{\lambda i} = \{0, 1\}$.

Наконец, введем циклическую симметрию в функцию чистого роста:

$$\begin{aligned} \Gamma_i &= k_i x_i x_j x_k x_l \dots x_r, \\ j &= i-1 + n(\delta_{i1}); \quad l = i-3 + n(\delta_{i1} + \delta_{i2} + \delta_{i3}); \dots \\ k &= i-2 + n(\delta_{i1} + \delta_{i2}); \quad r = i-p + n \sum_{\mu=1}^{p-1} \delta_{i\mu}. \end{aligned} \quad (65)$$

Основные особенности реакций не зависят от предположения о циклической симметрии. Вместе с тем это предположение является разумным, если нет дополнительной информации о структурных различиях между кинетическими уравнениями для отдельных членов циклической системы. Теперь матрица P имеет общую форму простого вида. Ниже приведен конкретный пример — матрица P , где $n=6$ и $p=3$:

$$P(n=6, p=3) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \quad (66)$$

Итак, гиперциклы с циклической симметрией и однородными функциями роста Γ_i полностью определяются значениями n и p и вектором k .

На рис. 25 показаны схематические диаграммы для трех гиперциклов с $n=6$ и $p=2, 3$ и 6. Случаи с $p=1$ следует исключить из общего класса каталитических систем, называемых гиперциклами, так как они относятся к категории систем с линейными скоростями роста Γ_i .

6. Общий анализ

Сводка результатов исследования особых точек гиперциклических систем дана в табл. 9.

Мы обсудим два случая, которые являются для нас наиболее важными

1. Простейший гиперцикл с $p=2$.

2. Гиперцикл, использующий каталитические связи между всеми членами, т. е. $p_{\lambda i} = 1$ для $i = 1, \dots, n$ и $\lambda = 1, \dots, n$, и, следовательно, $p=n$.

Таблица 9

Карта особых точек гиперцикла

Налагая на динамическую систему (65) ограничение постоянности организации, получаем

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= k_i x_i x_j \dots x_l - \frac{x_i}{c_0} \sum_{r=1}^n k_r x_r x_s \dots x_t, \\ j &= i-1 + n\delta_{i1}, \dots, l = i-p+1 + n \sum_{\mu=1}^{p-1} \delta_{i\mu}; \\ s &= r-1 + n\delta_{r1}, \dots, t = r-p+1 + n \sum_{\mu=1}^{p-1} \delta_{r\mu}; \quad p \leq n \quad (T.9.1) \end{aligned}$$

Исследование особых точек можно провести аналитически для любого n , если все константы скоростей одинаковы:

$$k_1 = k_2 = \dots = k_n = k. \quad (T.9.2)$$

(Влияние вариаций отдельных констант скоростей на решения будет рассмотрено в разд. VIII.)

Результаты.

1. Одна особая точка, которую мы обозначаем $\bar{x}_0$, всегда располагается в центре концентрационного симплекса.

2. n особых точек, $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n$, располагаются в вершинах симплекса S_n .

3. Во многих случаях существуют одно-, двух- или трехмерные многообразия особых точек или даже многообразия большей размерности, например состоящие из особых точек ребра, треугольники, тетраэдры или симплексы более высоких размерностей [54]. Эти многообразия всегда располагаются на границах соответствующих симплексов S_n . Например, ребра, образованные особыми точками, находятся на границах S_n , $n \geq 4$, треугольники — на границах S_n , $n \geq 6$, тетраэдры — на S_n , $n \geq 8$.

Анализ нормальных мод в окрестности центральной особой точки $\bar{x}_0$, которая ответственна за кооперативный отбор, дает

$$\begin{aligned} \bar{x}_0 &= \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} \cdot \frac{c_0}{n}; \quad \omega_j^{(0)} = -\frac{1 - \gamma^{-(p-1)}}{1 - \gamma} \left(\frac{c_0}{n} \right)^{p-1} \cdot k; \\ j &= 1, 2, \dots, n-1; \quad \gamma = e^{\frac{2\pi i}{n}}; \\ \omega_n^{(0)} &= \omega_c^{(0)} = -\left(\frac{c_0}{n} \right)^{p-1} \cdot k. \end{aligned} \quad (T.9.3)$$

Продолжение табл. 9

Для $p = 2$ имеется n или $n - 1$ разных собственных значений, тогда как для $p = n$ все собственные значения равны $\omega_c^{(0)}$. Обычно встречается первый случай. Для $p = 2$ и четных n получаются $n - 1$ однократно вырожденных и одно дважды вырожденное собственное значение $\omega_c^{(0)} = \omega_j^{(0)} = \omega_{n/2}^{(0)} = -k(c_0/n)^{p-1}$, тогда как для нечетных n все собственные значения разные. Отрицательное $\omega_0^{(p)}$ снова означает, что динамическая система на симплексе S_n устойчива по отношению к флуктуациям суммарной концентрации c .

Первую систему мы назовем просто «элементарным гиперциклом», вторую — «компаунд-гиперциклом» в соответствии с его наиболее часто встречающейся физической реализацией в виде комплекса с кооперативным поведением.

в. Элементарный гиперцикл

С изменением размерности динамической системы наблюдаются интересные изменения природы особой точки в центре симплекса. Проанализируем более тщательно множества собственных значений для различных n , которые удобно представлять в виде векторов $\omega = \text{Re} \omega e_1 + i \text{Im} \omega e_2$ в комплексной гауссовой плоскости (рис. 26). Особая точка в центре при $n = 2$ является фокусом, при $n = 3$ — спиральным стоком, при $n = 4$ — центром. Для $n \geq 5$ мы получим седловые точки со спиральными компонентами в некоторых плоскостях. Эти характерные изменения природы особой точки напоминают бифуркацию Хопфа, несмотря на то что параметром в нашем случае является дискретно изменяющаяся величина — размерность n динамической системы. Как будет показано в ходе более общего анализа (разд. VIII), центральная особая точка является асимптотически устойчивой для $n = 2, 3$ и 4. В случае более высокой размерности ($n \geq 5$) мы имеем более сложный аттрактор, а именно устойчивую замкнутую орбиту, или предельный цикл, который всегда остается внутри симплекса, никогда не достигая его границ. Для

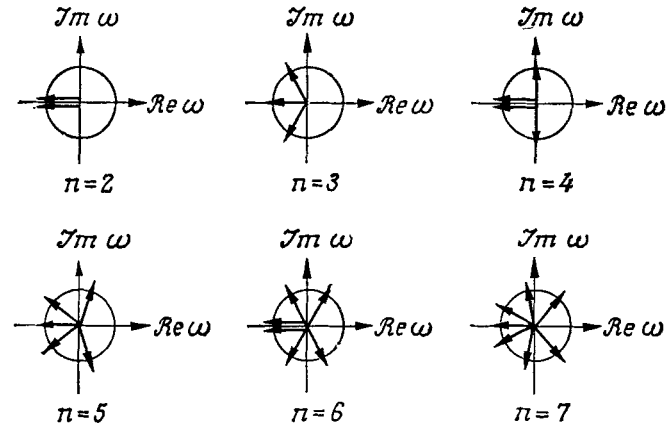


Рис. 26. Нормальные моды ω для центральной особой точки $\bar{x}_0$ в гиперциклах типа (65) с $p = 2$ и размерностью n . $\text{Re} \omega$ и $\text{Im} \omega$ — соответственно действительная и мнимая части частоты ω .

последнего случая средние во времени концентрации x_i , равные

$$X_i(t) = \frac{1}{t} \int_0^t x_i(\tau) d\tau, \quad \bar{X}_i = \lim_{t \rightarrow \infty} X_i(t), \quad (67)$$

быстро приближаются к c_0/n (для одних и тех же k_i), т. е. точно к тому же значению, что и в случае устойчивых особых точек.

Для особых точек, расположенных в каждой из вершин $k(x_k = c_0)$ симплекса S_n , мы имеем одно положительное и $n - 1$ нулевых значений ω_j^k . В разд. VIII мы проанализируем нелинейные вклады и идентифицируем эти особые точки как седловые. Следовательно, соответствующие асимптотические решения не будут давать вклада в селекционное поведение.

Конкретный пример — карта особых точек для гиперцикла с $p = 2$ и $n = 3$ — приведен на рис. 27.

В общем случае функции чистого роста для отдельных самореплицирующихся единиц, которые образуют динамическую

систему гиперцикла, содержат не только каталитические члены, но и члены роста первого порядка:

$$\Gamma_i = k_i x_i + k'_i x_i x_j. \quad (68)$$

Накладывая ограничение постоянной организации на динамическую систему с этими функциями роста, получим

$$\dot{x}_i = k_i x_i + k'_i x_i x_j - \frac{x_i}{c_0} \sum_k (k_k x_k + k'_k x_k x_l), \quad (69)$$

$$j = i - 1 + n\delta_{i1}, \quad l = k - 1 + n\delta_{k1}, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

С математической точки зрения каталитическая цепь (рис. 23) отличается от гиперцикла только одной константой скорости и получается из последнего, если положить $k'_1 = 0$. Следовательно, можно ожидать, что эти два типа динамических систем будут в чем-то сходны между собой. В соответствии с неоднородностью функций роста карты особых точек зависят от суммарной концентрации. При малых концентрациях обе системы становятся идентичны системе экспоненциально растущих независимых конкурентов (рис. 22). При высоких же концентрациях системы различаются. Динамическая система (69) асимптотически становится подобной соответствующему элементарному гиперциклу ($p = 2$).

В качестве конкретного примера снова рассмотрим систему размерности $n = 3$. Имеется семь особых точек: три из них сов-

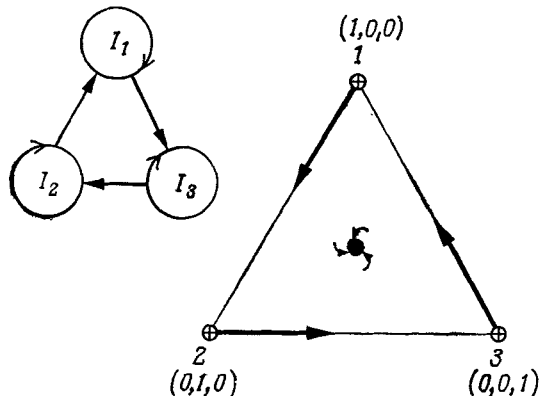


Рис. 27. Карта особых точек динамической системы (65), состоящей из самореплицирующихся единиц $\uparrow_i$, которые образуют гиперцикл при ограничении постоянной организации. $\Gamma_i = k_i x_i x_j$; $j = i - 1 + n\delta_{i1}$; $n = 3$, $p = 2$, $k = (1, 1, 1)$.

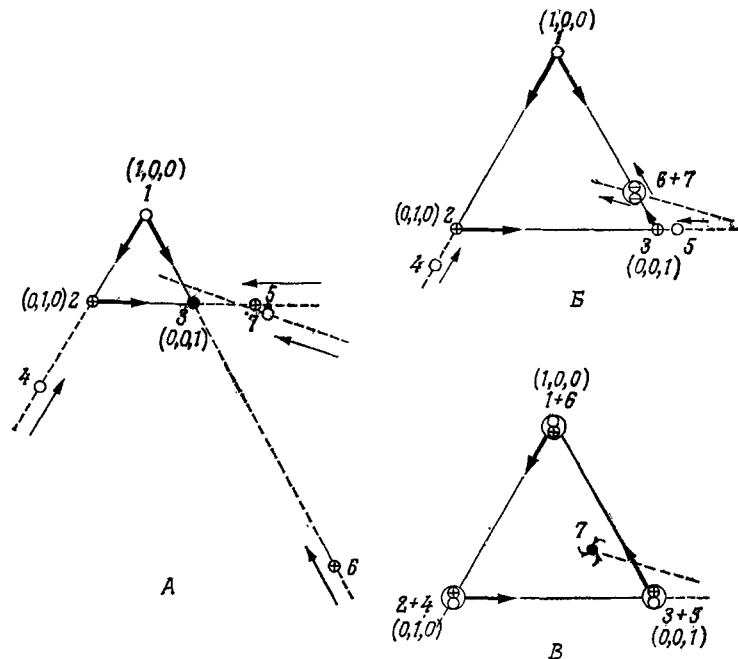


Рис. 28. Карта особых точек динамической системы (69), состоящей из самореплицирующихся единиц, которые образуют каталитический гиперцикл.

$$\Gamma_i = k_i x_i + k'_i x_i x_j, \quad j = i - 1 + n\delta_{i1};$$

$$n = 3, \quad p = 2, \quad k = (1, 2, 3; 1, 2, 3).$$

$$A. c_0 = 0.5. \quad B. c_0 = 2.5. \quad B'. \lim c_0 \rightarrow \infty;$$

$$1 = \bar{x}_1, \quad 2 = \bar{x}_2, \quad 3 = \bar{x}_3, \quad 4 = \bar{x}_{12}, \quad 5 = \bar{x}_{23}, \quad 6 = \bar{x}_{31}, \quad 7 = \bar{x}_0.$$

падают с вершинами симплекса S_3 , три другие лежат на ребрах, седьмая находится внутри S_3 .

Для определенного набора параметров k были получены численные результаты, представленные на рис. 28. Как и для каталитической цепочки рис. 23, мы даем карты особых точек для трех разных значений суммарной концентрации c_0 : для нижнего и верхнего концентрационных пределов (A и B) и для критической точки (B').

$$c_0 = c_{кр} = k_3 (k_2'^{-1} + k_2'^{-1}) - k_1 k_1'^{-1} - k_2 k_2'^{-1}.$$

Рассмотрение развития динамических систем (58) и (69), близких к внутреннему равновесию, выявляет очень существенное различие между циклической и нециклической системами: циклическая система приводит к асимптотическому верхнему концентрационному пределу, который характеризуется постоянными относительными концентрациями отдельных видов, а открытая цепь при высокой суммарной концентрации приближается к чистому состоянию ($x_n = c_0$).

Резюмируя все развитие системы от нижнего до верхнего концентрационного предела, мы видим, что гиперцикл, который описывается динамической системой (69), представляет хороший пример самоорганизации. Начиная с конкуренции между отдельными видами растущая система приближается к конечному состоянию с динамической регуляцией чистой продукции всех членов. Этот внутренний контроль ведет к устойчивому стационарному состоянию или к состоянию с регулярными колебаниями популяционных переменных вблизи особой точки.

г. Компаунд-гиперцикл

Исследование случая $p=n$ дает простой общий результат: как и выше, внутри симплекса имеется одна особая точка. Вся граница симплекса, однако, состоит из неустойчивых особых точек, ребер из особых точек, плоскостей из особых точек и т. д. Поскольку инвариантная точка внутри симплекса (x_0) является фокусом при любых значениях n , все траектории, начинающиеся внутри симплекса, который представляет собой область, имеющую физический смысл, через достаточно большое время сойдутся к этой точке. Все собственные значения $\omega_i^{(0)}$, связанные с x_0 , одинаковы для данных k , c_0 и n . Их можно найти из формулы (3) в табл. 9, если положить $p=n$. Карта особых точек для компаунд-гиперцикла с $n=3$ показана на рис. 29. Эти комплексы, таким образом, представляют прекрасные примеры регуляции относительных концентраций своих компонентов.

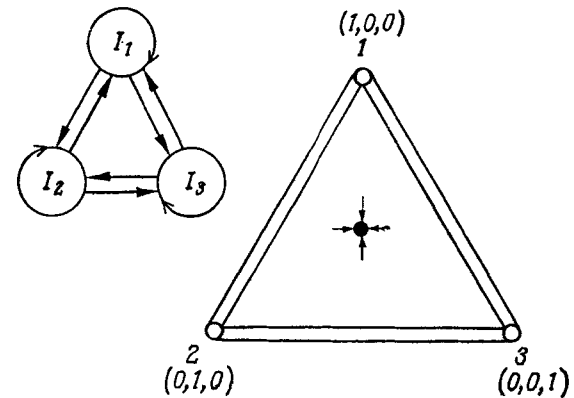


Рис. 29. Карта особых точек динамической системы (65), состоящей из самореплицирующихся единиц $\textcircled{1}$, которые образуют компаунд-гиперцикл при ограничении постоянной организации. $\Gamma_i = k_i x_1 x_2 \dots x_n$; $n = 3$, $p = 3$, $k = (1, 1, 1)$.

д. Сравнение различных гиперциклов

Характерным свойством гиперциклов является их способность интегрировать информацию. Действительно, простейшие члены этого класса являются наименее сложными динамическими структурами, способными предотвращать потерю информации из ансамбля функционально связанных самореплицирующихся единиц из-за элиминации некоторых его членов в результате селекционной конкуренции. С динамической точки зрения все виды гиперциклов эквивалентны по отношению к этому свойству. С другой стороны, менее сложные системы типа простых каталитических циклов (рис. 4) не могут интегрировать информацию, так как они не обладают *внутренней* способностью к самовоспроизведению (см. [4], с. 501 и далее).

Дальнейшее подразделение в иерархии гиперциклов может быть сделано в соответствии с их реализуемостью в природе, что будет рассмотрено в части В. Здесь для примера мы сравним элементар-

ный ($p=2$) и компаунд- ($p=n$) гиперциклы с точки зрения их физического воплощения. Элементарные гиперциклы в соответствии со своим законом роста требуют бимолекулярных столкновений макромолекул. К таким бимолекулярным процессам легко приводят различные механизмы; они следуют также из реалистических допущений о механизме репликации нуклеиновых кислот или о синтезе белка, инструктируемом мРНК (см. также разд. IX и часть В). Компаунд-гиперцикл требует, чтобы каждый партнер вносил вклад в скорость образования каждого компонента. Для реализации такого компаунд-гиперцикла необходимо либо мультимолекулярное столкновение, что крайне мало вероятно, либо образование промежуточного комплекса из n различных субъединиц, что очень невыгодно при низких концентрациях. Добиологические условия между тем характеризуются именно крайне низкими концентрациями *индивидуальных* макромолекул. Для эффективного начала эволюции через компаунд-гиперциклы потребовалось бы принять крайне высокие константы ассоциации, значительно превышающие величины, полученные экспериментально, а также ввести внутреннюю связь между этими константами и функциональную эффективность отдельных компонентов. Таким образом, компаунд-гиперцикл, вероятно, имеет меньше шансов служить предпосылкой для создания системы трансляции, нежели любой гиперцикл с меньшей степенью p . Однако на более поздних этапах доклеточной эволюции вероятность возникновения компаунд-гиперцикла могла бы стать выше.

Различные системы, состоящие из каталитически активных самовоспроизводящихся единиц, были изучены методом анализа особых точек. Результаты ясно указывают на необходимость гиперциклической связи. Только каталитические гиперциклы могут удовлетворять критериям интеграции информации, которые были перечислены в разд. IV. 5:

1. Селективная устойчивость каждого компонента из-за успешной конкуренции с ошибочными копиями.

2. Кооперативное поведение компонентов, объединенных в новую функциональную единицу.

3. Успешная конкуренция этой функциональной единицы с другими, менее эффективными системами.

VIII. Динамика элементарного гиперцикла

Поскольку гиперциклы являются адекватными системами предбиологической самоорганизации, имеет смысл провести более подробный анализ их динамического поведения. Для класса элементарных гиперциклов ($p=2$) может быть дано полное качественное описание вплоть до размерности $n=4$. Для больших размерностей, а также для гиперциклов с более сложной структурой топологический анализ можно облегчить, применяя численное интегрирование. Мы проиллюстрируем эти методы на примере элементарных гиперциклов, которые представляют все основные свойства гиперциклической самоорганизации¹.

VIII.1 Качественный анализ

Поскольку мы имеем дело с динамическими системами кооперирующихся компонентов, наибольший интерес представляют устойчивые аттракторы внутри области концентраций, имеющей физический смысл. Более конкретно, мы должны исследовать устойчивость таких особых точек, для которых отдельные собственные значения матрицы Якоби имеют нулевые действительные части. В разд. VII (табл. 9) мы встречались в основном с двумя случаями:

1. Нулевые собственные значения ($\omega_j^{(i)} = 0$, $j = 2, 3, \dots, n$ и $i = 1, 2, \dots, n$) для особых точек x_i в вершинах симплексов S_n .

2. Чисто мнимые собственные значения ($\omega_{2,4}^{(0)} = \pm i$) для центральной особой точки четырехчленного гиперцикла на S_4 ².

¹ Для частного случая гиперцикла, у которого член второго порядка $x_k x_{(k-1)}$ функции роста заменен членом $x_k \ln x_{k-1}$, можно получить аналитическое решение [21].

² Чисто мнимые собственные значения будут также у элементарных гиперциклов размерности $4k$, где k — целое число ≥ 2 . В этих многомерных примерах, однако, центральная особая точка является седлом независимо от природы вкладов более высокого порядка в чисто мнимые собственные значения.

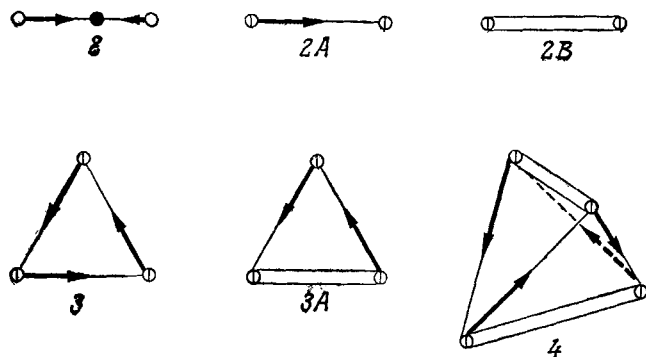


Рис. 30. Динамические системы, соответствующие элементарным гиперциклам размерности $n = 2, 3$ и 4 . Отдельные системы отображаются на симплексы S_n и могут быть разложены на глобально инвариантные динамические подсистемы (табл. 10). «Полные» подсистемы 2, 3 и 4 характеризуются ненулевыми значениями всех популяционных переменных и поэтому описывают развитие, происходящее внутри симплексов S_n ($IS_n: 0 > x_i > c_0, i = 1, 2, \dots, n$). На границах симплексов S_n (BS_n) одна или большее число популяционных переменных обращаются в нуль и получаются динамические подсистемы меньшей размерности — такие, как «текущее ребро» $2A$, «ребро особых точек» $2B$ и треугольник типа $3A$ (отметим, что динамическая система $2A$ локализуется на границах 3, $3A$ и 4, система $2B$ — на границах $3A$ и 4, а система $3A$ — на границах 4).

Перед тем как проводить общее доказательство устойчивости центральной особой точки в гиперциклах малой размерности $n \leq 4$, исследуем более детально топологию этих систем.

Динамические системы, соответствующие элементарным гиперциклам, могут быть представлены в виде совокупности нескольких подсистем, каждая из которых определяется на глобально инвариантном подпространстве. Множество точек или подпространство будет называться «глобально инвариантным» по отношению к данной динамической системе в том и только в том случае, если траектория, которая проходит через произвольную точку подпространства, никогда не покидает этого подпространства.

В частности, динамические системы на симплексах S_n можно подразделить на два класса: системы на границе (BS_n) и системы внутри симплекса (IS_n). Внутренняя часть симплекса (определение ее было дано выше) — это область, где ни одна популяционная переменная не обращается в нуль: $0 < x_i < 1, i = 1, 2, \dots, n$. Ясно, что динамические системы на IS_n наиболее интересны потому, что они описывают развитие интактных ги-

периклов. В дальнейшем мы будем обозначать их номерами $2, 3, 4, \dots, N$.

На границе одна, две или большее число популяционных переменных обращаются в нуль. Следовательно, динамические системы на BS_n можно подразделить на динамические системы на симплексах меньшей размерности — на ребрах, гранях и гипергранях. Чтобы отличить эти системы от полных гиперциклов, мы будем использовать сокращенные обозначения $2A, 2B, 3A$ и т. д. Все динамические системы, соответствующие элементарным гиперциклам размерности $n \leq 4$, показаны схематически на рис. 30. В качестве конкретного примера в табл. 10 представлено разложение четырехмерной системы на 11 подсистем.

Все динамические системы вплоть до размерности $n = 4$ можно анализировать методом Ляпунова (табл. 11). Для трех систем — 2, 3 и 4 — построены функции Ляпунова, и, следовательно, центральная особая точка представляет собой устойчивый аттрактор. Более того, бассейн этой особой точки распространяется на всю внутреннюю часть симплекса, что означает независимо от начального распределения популяционных переменных мы приходим к одному и тому же устойчивому набору

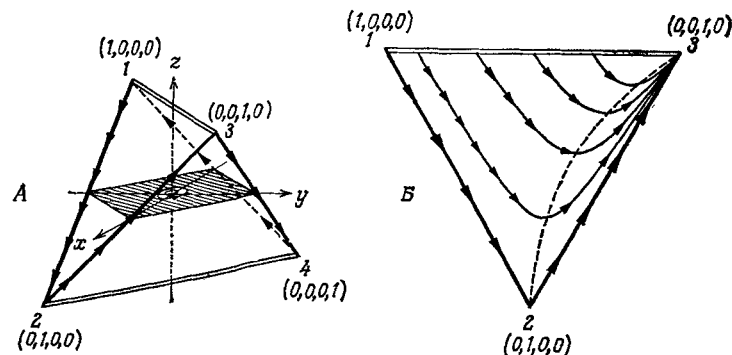


Рис. 31. Динамическая топология элементарного гиперцикла размерности $n = 4$. Динамическая система на симплексе состоит из системы 4 на внутренней части IS_4 и четырех эквивалентных систем типа $3A$ на равносторонних треугольниках (S_3), каждый из которых ограничен двумя текущими ребрами $2A$ и одним ребром особых точек $2B$. А. Систему на внутренней части удобно описывать переменными x, y и z (см. табл. 11). В плоскости (x, y) (заштрихованная область на рисунке) лежит многообразие замкнутых concentрических траекторий, принадлежащих центру линеаризованной системы. Б. Динамическая система $3A$. Каждая траектория начинается из какой-либо точки на ребре особых точек 13 и кончается в вершине 3. Штриховая линия соединяет все точки, в которых траектории параллельны ребру особых точек 13 .

Таблица 10

Глобально инвариантные динамические подсистемы
элементарного гиперцикла размерности $n = 4$

Символ	Условия	Динамическая система
4	$\xi_1, \xi_2, \xi_3, \xi_4 > 0$	$\dot{\xi}_i = \xi_i \xi_j - \xi_j \phi, i = 1, 2, 3, 4,$ $j = i - 1 + n\delta_{i1}$ и $\phi = \xi_1 \xi_2 + \xi_2 \xi_3 + \xi_3 \xi_4 + \xi_4 \xi_1$
3A	$\xi_4 = 0$	$\dot{\xi}_1 = -\xi_1 \phi,$ $\dot{\xi}_i = \xi_i \xi_j - \xi_j \phi, i = 2, 3,$ $j = i - 1$ и $\phi = \xi_1 \xi_2 + \xi_2 \xi_3$
	$\xi_3 = 0, \xi_2 = 0$ или $\xi_1 = 0$	Аналогично
2A	$\xi_3 = \xi_4 = 0$	$\dot{\xi}_1 = -\xi_1 \phi, \phi = \xi_1 \xi_2,$ $\dot{\xi}_2 = \xi_1 \xi_2 - \xi_2 \phi$
	$\xi_2 = \xi_3 = 0, \xi_1 = \xi_2 = 0$ или $\xi_4 = \xi_1 = 0$	Аналогично
2B	$\xi_2 = \xi_4 = 0,$ $\xi_1 = \xi_3 = 0$	$\dot{\xi}_i = 0, i = 1, 2, 3, 4$

Таблица 11

Функции Ляпунова [57] для основных гиперциклов
размерности $n = 2, 3$ и 4

Чтобы доказать устойчивость определенной особой точки $\bar{x}$ динамической системы $\dot{x} = \Lambda(x)$, мы должны найти произвольную функцию $V(x)$, которая удовлетворяет следующим двум критериям:

$$(1) \quad V(\bar{x}) = 0 \quad \text{и} \quad V(x) > 0, \quad x \in U, \quad (T.11.1)$$

т. е. функция обращается в нуль в особой точке и положительна в ее окрестности U . Таким образом, $V(x)$ достигает локального минимума в особой точке.

$$(2) \quad \dot{V}(x) = \frac{dV}{dt} = \sum_{j=1}^n \left(\frac{\partial V}{\partial x_j} \right) \frac{dx_j}{dt} < 0, \quad x \in U, \quad (T.11.2)$$

Продолжение табл. II

т. е. производная $V(x)$ по времени отрицательна в окрестности особой точки. По тривиальным причинам $\dot{V}$ обращается в нуль в точке $\bar{x}$: $\dot{V}(\bar{x}) = 0$. Если для данной особой точки динамической системы такую функцию $V(x)$ удастся найти, то она называется (строгой) функцией Ляпунова, а точка $\bar{x}$ является (асимптотически) устойчивой: траектория, проходящая через любую точку в окрестности $\bar{x}$, заканчивается в особой точке $\bar{x}$.

Функцию Ляпунова можно определить также при более слабом ограничении:

$$\dot{V}(x) \leq 0. \quad (T.11.3)$$

Любая траектория, входящая в окрестность U точки $\bar{x}$, останется в этой окрестности. Приведем конкретный пример: стоки асимптотически устойчивы по Ляпунову в строгом смысле, тогда как центры устойчивы только в смысле слабого критерия (T.11.3).

Для удобства мы будем использовать нормированные переменные ξ_i ; допустим также, что константы скоростей равны единице ($k_1 = k_2 = \dots = k_n = 1$). Теперь применим метод Ляпунова к основным гиперциклам.

Функция

$$V = \left(\frac{1}{n} \right)^n - \xi_1 \xi_2 \dots \xi_n \quad (T.11.4)$$

имеет минимум и обращается в нуль в особой точке $\xi_i = \frac{1}{n}$; нтак, выполняется условие (T.11.1). Производная V по времени может быть получена простым дифференцированием:

$$\dot{V} = -\xi_1 \xi_2 \dots \xi_n (1 - nr);$$

$$r = \sum_{k=1}^n \xi_k \xi_l, \quad l = k - 1 + n\delta_{k1}. \quad (T.11.5)$$

Теперь мы должны проверить критерий (T.11.2) для систем с различными значениями n . Внутри симплекса S_n условие $\dot{V} < 0$ становится эквивалентным неравенству

$$r(\xi) < \frac{1}{n}. \quad (T.11.6)$$

Найдем $r(\bar{\xi}_0) = \frac{1}{n}$, которое удовлетворяет уравнению $\dot{V}(\bar{\xi}_0) = 0$ ($\bar{\xi}_0$ — это центральная особая точка гиперцикла).

Для двумерной системы ($n = 2$) выполнение условия (T.11.6) легко проверить:

$$\xi_1 = \xi; \quad \xi_2 = 1 - \xi \rightarrow r = 2\xi(1 - \xi) \leq \frac{1}{2}. \quad (T.11.7)$$

Продолжение табл. II

Функция r является параболой с максимумом при $\xi = 1/2$. Итак, неравенство $r(\xi) < 1/2$ выполняется всюду, кроме особой точки $\xi = 1/2$, где $r = 1/2$. В этом случае V — это строгая функция Ляпунова и ξ_0 асимптотически устойчива.

Для $n = 3$ ситуация аналогична. Неравенство (Т.11.6), $r < 1/3$, выполняется в каждой точке внутри симплекса S_3 , кроме особой точки ξ_0 , где $r = 1/3$. V снова является строгой функцией Ляпунова, и центральная особая точка ξ_0 асимптотически устойчива.

Для четырехмерного случая проблема становится более сложной. Условие (Т.11.3) выполняется почти всюду на симплексе S_4 :

$$r = (\xi_1 + \xi_3)(\xi_2 + \xi_4) = s(1-s), \quad 0 \leq s \leq 1. \quad (\text{Т.11.8})$$

Внутри симплекса мы имеем $0 \leq r \leq 1/4$, причем $r = 1/4$ тогда и только тогда, когда $s = 1/2$. Уравнение $s = 1/2$ определяет плоскость $\xi_1 + \xi_2 = 1/2$ (см. рис. 31, А и 34, Б). Очевидно, что V является лишь нестрогой функцией Ляпунова. Этот результат позволяет предположить, что центральная точка является по меньшей мере устойчивой. Для доказательства асимптотической устойчивости введем новые переменные x, y, z :

$$\begin{aligned} x &= -2(\xi_2 + \xi_3) + 1, & \dot{x} &= -(1+z)(y - xz), \\ y &= 2(\xi_1 + \xi_2) - 1, & \dot{y} &= (1-z)(x - yz), \\ z &= 2(\xi_1 + \xi_3) - 1, & \dot{z} &= z^3 - z + x^2 - y^2, \end{aligned}$$

которые сдвигают начало координат в центр симплекса S_4 , причем оси координат проходят теперь через середины ребер 23, 34 и 13 соответственно (см. рис. 31, А). Четвертая переменная, $\xi_4 = 1 - \xi_1 - \xi_2 - \xi_3$, исключается. Итак, ось z направлена перпендикулярно критической плоскости $\xi_1 + \xi_3 = 1/2$, через которую проходят оси x и y . В этой плоскости динамическая система упрощается до следующего вида: $\dot{x} = -y$, $\dot{y} = x$, $\dot{z} = x^2 - y^2$.

Производная z по времени обращается в нуль только вдоль двух прямых, $x = \pm y$, или $\xi_2 = \xi_4$ и $\xi_1 = \xi_3$ соответственно. Следовательно, в этой критической плоскости нет траекторий — за исключением особой точки ξ_0 — и система проходит через нее за бесконечно малое время. Условие $V(\xi(t)) < 0$ выполняется вдоль любой данной траектории почти в каждый момент времени — исключениями являются лишь те моменты, когда система проходит критическую плоскость $\xi_1 + \xi_3 = 1/2$. Вдоль всех траекторий $V(\xi(t))$ монотонно убывает с ростом t . V является строгой функцией Ляпунова, так что особая точка ξ_0 асимптотически устойчива.

При более высоких размерностях, $n \geq 5$, $V(\xi)$ не является функцией Ляпунова, следовательно, этот метод не дает возможности сделать какие-либо предсказания об устойчивости центральной особой точки.

стационарных концентраций. Для данных динамических систем действительно характерно кооперативное поведение компонентов. Этот результат особенно важен для четырехмерной системы, где линейная аппроксимация, использованная при исследовании особых точек, показала наличие центра, окруженного многообразием концентрических замкнутых орбит в плоскости (x, y) (см. рис. 31, А), что не позволяет сделать определенных выводов об устойчивости.

Динамические системы на гранях симплексов (BS_n) определяют поведение неполных гиперциклов, т.е. каталитических гиперциклов, у которых отсутствует по крайней мере один из членов. В действительности эти системы описывают кинетику «вымирания» гиперцикла. Они имеют также некоторое значение на определенных этапах образования гиперцикла. На границах полных динамических систем вплоть до размерности 4 мы имеем два вида ребер — $2A$ и $2B$, а также грань $3A$ (рис. 30). Все три динамические системы можно исследовать прямым способом.

Ребро $2A$ соединяет два последовательных чистых состояния, или две вершины, которые мы обозначаем через i и j ($j = i + 1 - n\delta_{in}$). Как показано на рис. 32, вдоль ребра действует движущая сила в направлении $i \rightarrow j$. Итак, единственная траектория этой системы ведет от вершины i к вершине j . Соответственно мы будем называть систему $2A$ «текущим ребром». По мере приближения к вершине j движущая сила убывает по параболическому закону (рис. 32). Следовательно, линейный член в ряде Тейлора обращается в нуль в особой точке x_j , и исследование особых точек не может дать нужных сведений о природе этой особой точки.

В элементарных гиперциклах вершины симплексов являются седловыми точками: вершина i устойчива по отношению к флуктуациям, направленным вдоль ребра $\bar{hi}(\delta x_h > 0, h = i - 1 + n\delta_{in})$, но неустойчива вдоль ребра $\bar{ij}$ ($j = i + 1 - n\delta_{in}$). Итак, на границе любой полной динамической системы мы имеем замкнутую петлю — $12, 23, 34, \dots, n1$, вдоль которой система вращается в определенном направлении. Этот цикл не является единственной траекторией. Чтобы система могла перейти в следующее чистое состояние, в каждой вершине должны происходить флуктуации определенного вида. Существование этой петли отражает циклическую симметрию всей системы, а асимметрия в каждой отдельной вершине — принятую в нашей модели необратимость синтеза и деградации биополимеров.

В динамической системе $3A$ область значений переменных, имеющая физический смысл, ограничивается двумя последовательными текущими ребрами $\bar{ij}$ и $\bar{jk}$ ($j = i + 1 - n\delta_{in}$ и $k = j + 1 - n\delta_{in}$) и одним ребром особых точек $\bar{ik}$ ($k \neq i - 1 + n\delta_{in}$). Траектории этой системы показаны на рис. 31, Б. Они начинаются из какой-либо точки на ребре особых точек и заканчиваются в вершине k , которая, таким образом, является единственным устойчивым аттрактором системы. Вид I_k , следова-

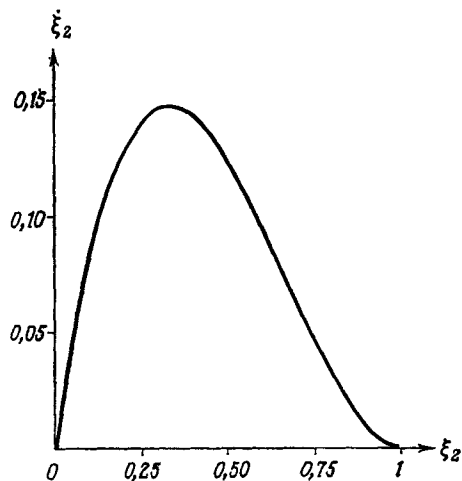


Рис. 32. «Текущее ребро» 2А. Касательный вектор $\dot{\xi}_2 = \xi_2(1 - \xi_2)^2$ положителен внутри всей области значений, имеющих физический смысл ($0 < \xi_2 < 1$), и обращается в нуль на обоих концах, которые являются двумя особыми точками системы: $\bar{\xi}_1 = (1, 0)$ и $\bar{\xi}_2 = (0, 1)$. Неравенство $\dot{\xi}_2 > 0$ означает, что ξ_2 возрастает в течение следующего бесконечно малого интервала времени. Следовательно, на 2А имеется только одна траектория, ведущая из $\bar{\xi}_1$ к $\bar{\xi}_2$, т. е. из вершины 1 ($\xi_2 = 0$) к вершине 2 ($\xi_2 = 1$). Динамическая система «течет» вдоль этого ребра. Отметим, что $d\dot{\xi}_2/d\xi_2$ обращается в нуль в особой точке $\bar{\xi}_2$ ($\xi_2 = 1$), вследствие чего собственное значение линеаризованной системы $\omega = 0$. Следовательно, исследование особых точек не позволяет установить характер устойчивости этой точки.

тельно, выживает и является остатком этого фрагмента гиперцикла.

Исследование границ основных гиперциклов можно обобщить на случай систем с большей размерностью. Полученные результаты дают возможность предсказать характер асимптотического развития неполных гиперциклов. После того как один из видов гиперцикла элиминируется каким-либо внешним событием, оставшаяся динамическая система становится неустойчивой и через достаточно большое время приходит в чистое состояние. Во всех случаях отбирается тот вид, который в гиперцикле ло-

кализован как раз перед разрывом. Другими словами, если i предшествует j ($j = i + 1 - \delta_{in}$), то вид I_i сохранится как последний компонент гиперцикла, разрушенного вымиранием компонента I_j . Это поведение вытекает из свойств каталитических цепей.

VIII.2. Численное интегрирование

Системы дифференциальных уравнений для элементарных гиперциклов с размерностями до $n \leq 12$ интегрировались с помощью стандартных численных методов. Соответствующие интегральные кривые $x(t)$ рассматривались в предыдущей работе [4], и их можно не приводить снова, так как здесь нас интересует другой аспект проблемы. Теперь наша цель — поиск устойчивых аттракторов внутри симплексов S_n , которые гарантируют кооперативное поведение компонентов. Соответствующее исследование многообразия траекторий достаточно просто.

Дифференциальные уравнения для траекторий получают исключением явной временной зависимости из исходной

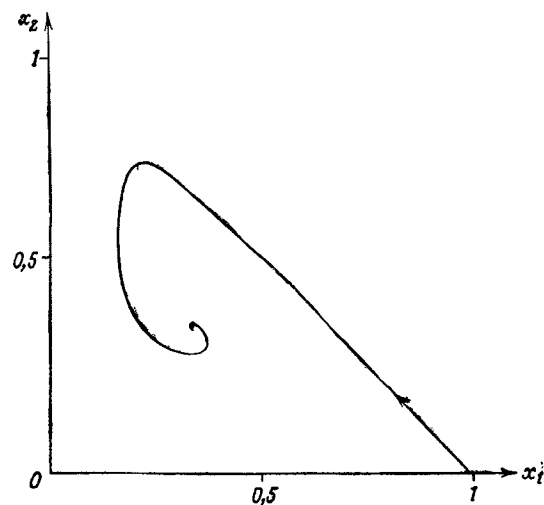


Рис. 33. Траектория динамической системы 3 для элементарного гиперцикла размерности $n = 3$ показана в виде проекции на плоскость (x_1, x_2) . Начальные условия: $x_1(0) = 0,98$, $x_2(0) = 0,01$.

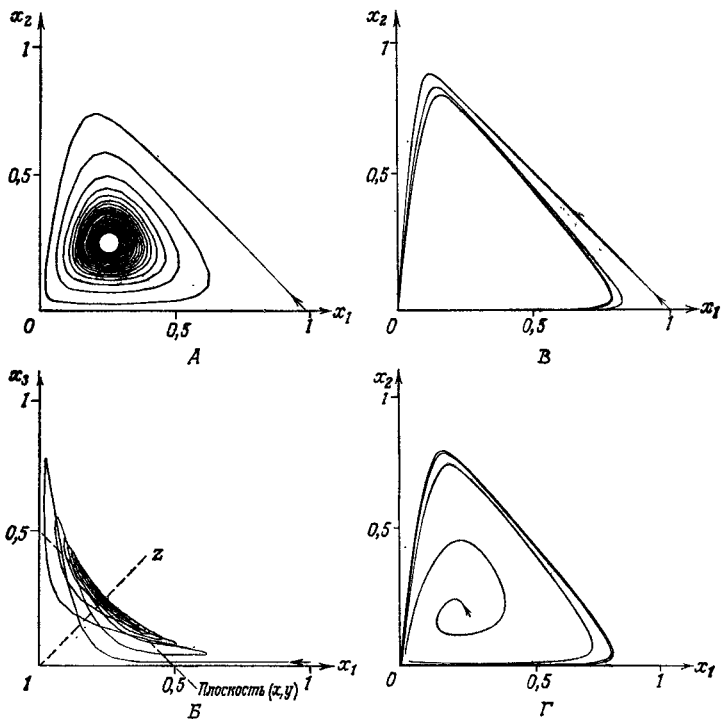
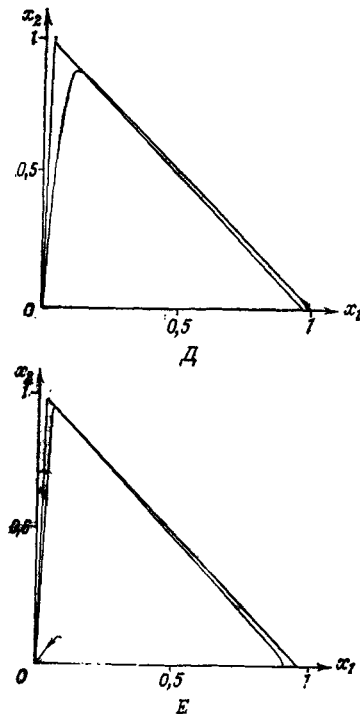


Рис. 34. Траектории динамических систем 4, 5 и 12 для элементарно. (1) $n=4$: начальные условия — $x_1(0)=0,97$, $x_2(0)=0,01$; показаны две проекции. А. Проекция траектории на плоскость (x_1, x_2) . Траектория ведет по спирали к центральной особой точке, причем колебания сильно затухают. Б. Проекция траектории на плоскость (x_1, x_3) . рис. 31] пересекает плоскость (x_1, x_2) по прямой $x_1+x_3=1/2$. Траектория пересекает плоскость (x, y) только в отдельных точках (табл. 11). (2) $n=5$: проекции на плоскость (x_1, x_2) . В. Начальные условия: $x_1(0)=0,2004$, $x_2(0)=0,0001$. Г. Начальные условия: $x_1(0)=0,2004$, $x_2(0)=0,0001$. Траектория приближается к одному и тому же предельному циклу независимо от начальных условий (В или Г). (3) $n=12$: проекции на плоскость (x_1, x_2) . Д. Начальные условия: $x_1(0)=0,0848$, $x_2(0)=0,0001$. Е. Начальные условия: $x_1(0)=0,0848$, $x_2(0)=0,0001$. Траектория очень близко к контуру 1—2, 2—3, ..., 11—12, 12—1.



ментарных гиперциклов размерности $n=4, 5$ и 12 соответственно. $x_3(0)=x_4(0)=0,01$; показаны две проекции. А. Проекция траектории на плоскость (x_1, x_2) . Траектория ведет по спирали к центральной особой точке, причем колебания сильно затухают. Б. Проекция траектории на плоскость (x_1, x_3) . рис. 31] пересекает плоскость (x_1, x_2) по прямой $x_1+x_3=1/2$. Траектория пересекает плоскость (x, y) только в отдельных точках (табл. 11). (2) $n=5$: проекции на плоскость (x_1, x_2) . В. Начальные условия: $x_1(0)=0,2004$, $x_2(0)=0,0001$. Г. Начальные условия: $x_1(0)=0,2004$, $x_2(0)=0,0001$. Траектория приближается к одному и тому же предельному циклу независимо от начальных условий (В или Г). (3) $n=12$: проекции на плоскость (x_1, x_2) . Д. Начальные условия: $x_1(0)=0,0848$, $x_2(0)=0,0001$. Е. Начальные условия: $x_1(0)=0,0848$, $x_2(0)=0,0001$. Траектория очень близко к контуру 1—2, 2—3, ..., 11—12, 12—1.

динамической системы

$$\begin{aligned} \frac{dx_2}{dx_1} &= \frac{\Lambda_2}{\Lambda_1} = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \frac{dx_3}{dx_1} &= \frac{\Lambda_3}{\Lambda_1} = f_3(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dx_1} &= \frac{\Lambda_n}{\Lambda_1} = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned} \quad (70)$$

Интегрирование этой новой $(n-1)$ -мерной динамической системы дает траектории (интегральные кривые):

$$\begin{aligned} x_2 &= g_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ x_3 &= g_3(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ x_n &= g_n(x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned} \quad (71)$$

Итак, траектория — это кривая в n -мерном пространстве концентраций. Для графического представления мы будем использовать проекции этих кривых на плоскости (x_k, x_1) . Траектории для гиперциклов малой размерности ($n=2, 3$ и 4) отражают уже известные свойства этих динамических систем. Случай $n=2$ довольно тривиален: имеются только две орбиты, которые сходятся к центральному устойчивому фокусу (рис. 30). Траектории трехмерного гиперцикла ($n=3$) являются спиралями, которые быстро сходятся к центральной особой точке (рис. 33). Этот вид траекторий соответствует сильно затухающим колебаниям интегральных кривых $x(t)$. Четырехмерный гиперцикл следует рассмотреть подробнее. Траектории снова идут по спирали в центр симплекса (рис. 34, А, Б). В отличие от трехмерного случая, направленная к центру сила намного слабее вращательного компонента. Соответственно сходимость к центральной особой точке крайне слабая. Проекция этой траектории на плоскость (x_1, x_3) прекрасно иллюстрирует полученный ранее результат: отсутствие траекторий в плоскости $x_1 + x_3 = 1/2$, $x_2 + x_4 = 1/2$. Действительно, как можно видеть на рис. 34, Б, траектории проходят вблизи седловидной изогнутой поверхности.

Для основных гиперциклов размерности $n \geq 5$ центральная особая точка представляет собой неустойчивое седло. На границе нет стока, и, следовательно, нужно ожидать наличия устойчивой замкнутой траектории. Однако соответствующие методы исследования пока не разработаны в достаточной степени и не позволяют доказать существование подобного аттрактора внутри симплекса. Поэтому мы должны полагаться на численные результаты.

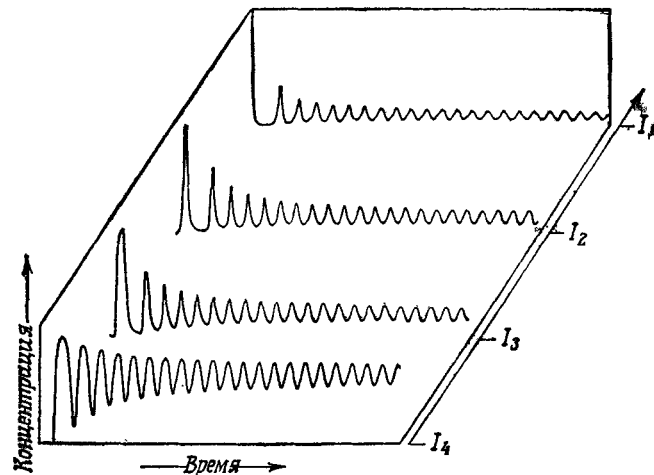


Рис. 35. Интегральные кривые динамической системы, соответствующей элементарному гиперциклу размерности $n=4$ с неравными константами скоростей [$k_1=0,25$, $k_2=1,75$, $k_3=1,25$, $k_4=0,75$; начальные условия: $x_1(0)=0,9997$, $x_2(0)=x_3(0)=x_4(0)=0,0001$; полная концентрационная шкала = 1 единице концентрации, полная временная шкала = 1000 единиц времени]. Отметим, что концентрация I_1 (компонент, предшествующий самой быстрой стадии) оказывается наименьшей, а концентрация I_4 (компонент, предшествующий самой медленной стадии) — наибольшей.

Численное интегрирование действительно убедительно указывает на существование предельного цикла, или замкнутой траектории. Начиная движение из различных точек, очень близких к центру, грани, ребру или вершине симплекса, мы всегда через достаточно большое время приходим к одному и тому же предельному циклу. На рис. 34, В — Е показаны две типичные траектории для элементарных гиперциклов размерности $n=5$ и $n=12$. Как можно убедиться из сравнения этих двух рисунков, при увеличении n предельный цикл все ближе подходит к контуру $12, 23, \dots, n1$, о котором говорилось в предыдущем разделе. Следовательно, колебания отдельных концентраций становятся все более и более похожи на прямоугольные импульсы.

Использование численных методов позволяет также снять ограничение $k_1=k_2=\dots=k_n$. Были проведены вычисления для динамических систем с размерностями $n=4$ и $n=5$ с произвольными значениями k . Оказалось, что общий характер интегральных кривых не изменился. Типичные примеры приведены на рис. 35 и 36. В обеих системах отдельные концентрации

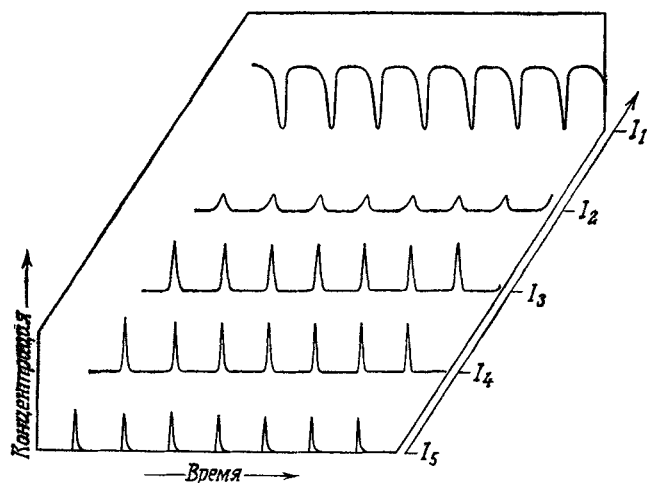


Рис. 36. Интегральные кривые динамической системы, соответствующей элементарному гиперциклу размерности $n = 5$ с неравными константами скоростей [$k_1 = 25/13$, $k_2 = 1/13$, $k_3 = 19/13$, $k_4 = 1$, $k_5 = 7/13$; начальные условия: $x_1(0) = 0,9996$, $x_2(0) = x_3(0) = x_4(0) = x_5(0) = 0,0001$; полная концентрационная шкала = 1 единице концентрации, полная временная шкала = 1000 единиц времени]. Отметим, что концентрация I_5 (компонент, предшествующий самой быстрой стадии) оказывается наименьшей, а концентрация I_1 (компонент, предшествующий самой медленной стадии) — наибольшей.

колеблются. Для $n = 4$ концентрационные волны затухают и динамическая система приближается к центральной особой точке. Ее координаты определяются следующими уравнениями:

$$\bar{x}_0 : \bar{x}_i^0 = \frac{k_i^{-1}}{\sum_{i=1}^n k_i^{-1}} c_0; \quad j = i + 1 - n\delta_{in}. \quad (72)$$

Пятичленные гиперциклы с неравными константами скоростей дают такие же незатухающие концентрационные импульсы, как и в случае систем с равными значениями k . Однако величина импульсов теперь не одинакова для всех компонентов. Средние по времени концентрации [определенные по формуле (67)] удовлетворяют уравнению (72), которое определяет положение (неустойчивой) центральной особой точки. Соответственно для тех видов, которые предшествуют стадии с относительно малой константой скорости, импульсы оказываются широкими, а для ви-

дов, предшествующих относительно быстрой реакционной стадии, — малыми по ширине и высоте. Итак, система регулирует концентрации своих компонентов таким образом, чтобы оптимизировать суммарную скорость продукции.

Гиперциклы большей размерности ($n \geq 5$) не остаются в устойчивых состояниях с постоянными стационарными концентрациями, а обнаруживают волнообразные колебания вокруг неустойчивой особой точки в центре. Тем не менее поведение компонентов является кооперативным, поскольку их концентрации регулируются динамикой всей системы, и ни одна популяционная переменная не обращается в нуль.

Динамические системы, соответствующие элементарным гиперциклам, имеют один и только один аттрактор внутри симплекса, бассейн которого распространяется на всю область положительных (ненулевых) концентраций всех компонентов. При малой размерности ($n \leq 4$) аттрактор является асимптотически устойчивой особой точкой, а именно фокусом для $n=2$ и спиральным стоком для $n=3$ и $n=4$. В системах с большей размерностью ($n \geq 5$) численное интегрирование убедительно указывает на существование устойчивого предельного цикла. Итак, все элементарные гиперциклы характеризуются кооперативным поведением компонентов.

Благодаря своим динамическим особенностям гиперциклы этого типа таят в себе множество еще не исследованных возможностей для самоорганизации (например, диссипативные структуры, если добавить сюда явления переноса). Они могут также играть важную роль в самоорганизации нервных сетей.

X. Гиперциклы с трансляцией

IX.1. Идеальные граничные условия и общие упрощения

Подходящий набор граничных условий можно реализовать в проточном реакторе [4, 9, 55, 56]. Концентрации всех низкомолекулярных соединений в нем (m_i , $i=1, 2, \dots, \lambda$) поддерживаются постоянными с помощью устройства, контролирующего потоки и в то же время снабжающего систему энергией. Концентрационные переменные относятся к макромоле-

кулярным видам, синтезируемым в реакторе, тогда как соответствующие параметры для всех других компонентов «стандартной реакционной смеси» не входят в явном виде в дифференциальные уравнения, но неявно входят в эффективные константы скоростей уравнения (30).

Из-за технических трудностей, а также по эвристическим причинам невозможно в явном виде учесть все элементарные стадии реакционного механизма. Вместо этого нам приходится использовать упрощенные схемы реакций, которые ведут к приемлемой «суммарной» кинетике. Такая стратегия обычна для химической кинетики. Например, кислотно-основные реакции в водных растворах обычно описываются феноменологическими уравнениями, которые не учитывают отдельных актов переноса протонов, а отражают только изменения в состоянии протонирования рассматриваемых молекул.

Кинетические уравнения, описывающие процессы полимеризации на матрице и трансляции, включают только численности популяций макромолекул, синтез которых завершен. Таким образом, инициация цепи и этапы ее роста в явном виде не рассматриваются. О правоточности этих аппроксимаций можно судить, сравнивая результаты с экспериментальными данными. В действительности тот тип «суммарной» кинетики, который мы здесь используем, достаточно хорошо известен (см. часть В).

IX.2. Кинетические уравнения

Каталитический гиперцикл, схематически представленный на рис. 37, состоит из двух наборов макромолекул: из n полинуклеотидов и n полипептидов. Репликация полинуклеотидов (I_i) катализируется полипептидами (E_i), которые в свою очередь являются продуктами трансляции полинуклеотидов. Гиперциклическая связь устанавливается с помощью динамических связей двух типов:

1. Каждый полинуклеотид I_i специфически транслируется в полипептид E_i . Очевидно, для трансляции

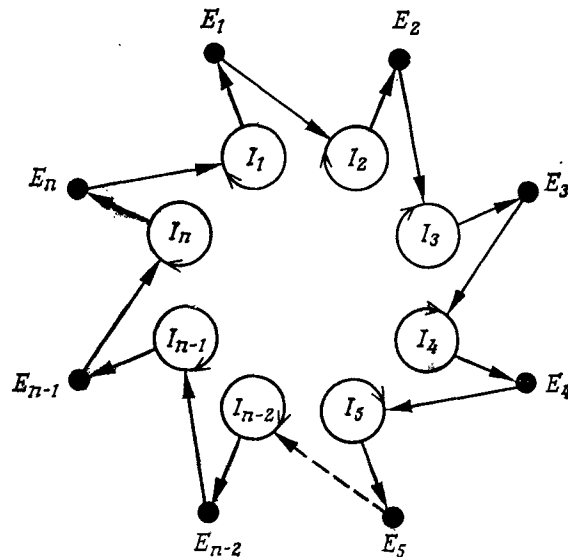


Рис. 37. Схематическое изображение гиперцикла с трансляцией. Размерность $2 \times n$, т. е. n полинуклеотидов и n полипептидов.

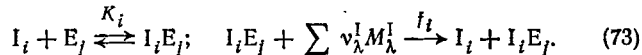
требуется наличие соответствующего аппарата, который включает в себя по меньшей мере некоторые из продуктов трансляции E_i и использует определенный генетический код.

2. Полинуклеотиды и полипептиды образуют специфические комплексы, которые также проявляют каталитическую активность при синтезе полинуклеотидных копий. Полипептиды могут быть специфическими репликазами или специфическими кофакторами белка с полимеразной активностью. Все вместе эти первичные белки обеспечивают наличие по меньшей мере двух функций: специфической репликации и трансляции. В части В показано, как можно представить себе такую систему.

Связи между I_i и E_i должны быть такими, чтобы могло произойти замыкание цепи обратной связи (рис. 37). Математически циклическая симметрия вводится тем, что предполагается образование

специфического комплекса между ферментом E_j и полинуклеотидом I_i , причем $j = i + 1 - n\delta_{in}$.

Кинетика синтеза полинуклеотидов описывается уравнением Михаэлиса — Ментен, хотя мы не вводим предположения о том, что концентрации комплексов пренебрежимо малы:



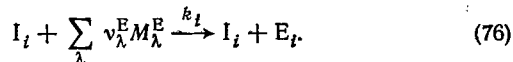
Четыре нуклеозидтрифосфата и их стехиометрические коэффициенты обозначаются соответственно через M_λ^I и v_λ^I , $\lambda = 1, 2, 3, 4$. Введем обозначения z_i для концентрации комплекса $I_i E_j$, x_j^0, y_i^0 — для полной концентрации полипептидов (E_j) и полинуклеотидов (I_i), x_j, y_i — для концентраций этих полимеров в свободном состоянии. Согласно закону сохранения масс

$$x_j^0 = x_j + z_i, \quad y_i^0 = y_i + z_i. \quad (74)$$

При быстром установлении равновесной концентрации комплекса концентрация z_i связана с полными концентрациями x_j^0 и y_i^0 следующим образом:

$$z_i = \frac{y_i^0 + x_j^0 + K_i}{2} \left(1 - \sqrt{1 - \frac{4y_i^0 x_j^0}{(y_i^0 + x_j^0 + K_i)^2}} \right). \quad (75)$$

Предполагается, что синтез полипептидов является неспецифичным, т.е. трансляция полинуклеотида I_i осуществляется с помощью общего «аппарата»:



Символами M_λ^E и v_λ^E обозначены активированные аминокислоты и их стехиометрические коэффициенты соответственно. Селекционные ограничения можно ввести посредством независимой регуляции полных концентраций обоих типов биополимеров (I и E). По аналогии с ограничением постоянной организации будем поддерживать обе суммы концентраций постоянными:

$$\sum_k y_k^0 = c_I^0; \quad \sum_k x_k^0 = c_E^0. \quad (77)$$

При всех этих условиях наша динамическая система, состоящая из $2n$ связанных дифференциальных уравнений, приобретает сле-

дующий вид:

$$\begin{aligned} \dot{y}_i^0 &= f_i z_i - \frac{y_i^0}{c_I^0} \sum_{k=1}^n f_k z_k, \\ \dot{x}_i^0 &= k_i y_i - \frac{x_i^0}{c_E^0} \sum_{k=1}^n k_k y_k, \quad i = 1, 2, \dots, n. \end{aligned} \quad (78)$$

Нам достаточно обсудить два предельных случая:

1. При достаточно низких концентрациях концентрация z_0 комплекса $I_i E_j$ становится пропорциональной произведению концентраций полинуклеотида и полипептида:

$$y_i^0, x_j^0 \ll K_i; \quad z_i \sim \frac{1}{K_i} y_i^0 x_j^0; \quad z_i \ll y_i^0, x_j^0. \quad (79)$$

Если далее предположить, что процесс трансляции, реакция первого порядка, является быстрым по сравнению с репликацией, реакцией второго порядка (это допущение вполне обосновано, по крайней мере для низких концентраций полинуклеотидов), то концентрация полипептидов примет стационарное значение, которое можно включить в параметры скорости. Тогда образование полинуклеотидов будет описываться системой дифференциальных уравнений, типичной для элементарного гиперцикла размерности n .

2. При высоких концентрациях z_i становится равной меньшей из двух переменных¹:

$$z_i = \inf(y_i^0, x_j^0). \quad (80)$$

Соответственно мы получаем две возможные предельные ситуации:

$$K_i \ll y_i^0 \ll x_j^0: z_i \sim y_i^0, \quad (81)$$

$$K_i \ll x_j^0 \ll y_i^0: z_i \sim x_j^0. \quad (82)$$

В первом из этих двух случаев полинуклеотиды ведут себя как независимые конкуренты, тогда как полипептиды — из-за того что $y_i = y_i^0 - z_i \approx 0$ —

¹ $\inf$ = infimum — математический термин, обозначающий минимальный член данного множества.

остаются в стационарных концентрациях. В естественных условиях, когда такие ограничения, как «постоянные полные концентрации», обычно не выполняются — по крайней мере, для предполагаемых малых значений y , — рост концентрации полинуклеотидов в результате привел бы к обращению концентрационных отношений $y:x$ и, следовательно, к выполнению условия (82). Вследствие этого начинают выполняться аппроксимации

$$z_i \approx x_i^0, \quad y_i \approx y_i^0, \quad (83)$$

что приводит к $2n$ -членному каталитическому циклу, но не к гиперциклу. Итак, в условиях насыщения, т. е. при высоких концентрациях компонентов, гиперцикл перестает вести себя как система с нелинейной скоростью роста. Как объединенная система, он имитирует свойства простого каталитического цикла, который эквивалентен автокатализатору или самовоспроизводящейся единице.

IX.3. Численные решения

Дифференциальные уравнения для каталитических гиперциклов с учетом в явном виде процесса образования комплекса между полинуклеотидами и полипептидами трудно исследовать аналитическими методами из-за иррациональности соответствующих выражений. В этих случаях численное интегрирование сопряжено с большими затратами времени, но тем не менее оно является единственным источником информации о свойствах этих динамических систем. Для иллюстрации динамики полинуклеотидно-полипептидных гиперциклов мы приведем графики решений, полученных с помощью ЭВМ, а также фазовые траектории. По сравнению с элементарными гиперциклами полинуклеотидно-полипептидные системы содержат новый класс параметров, а именно константы ассоциации комплексов K_i . Как и следовало ожидать из различий в кинетическом поведении при нижнем и верхнем концентрационных пределах, константы равновесия оказывают решающее влияние на

динамические свойства системы. С целью систематического исследования мы уменьшим число независимых параметров. Допущения здесь будут в основном те же, что и для элементарных гиперциклов: все константы скоростей для репликации полинуклеотидов $-f_1 = f_2 = \dots = f_n = f$, для их трансляции в полипептиды $-k_1 = k_2 = \dots = k_n = k$, а также все константы ассоциации $-K_1 = K_2 = \dots = K_n = K$ предполагаются равными. Затем мы исследуем влияние K на свойства динамической системы при фиксированных значениях f и k для постоянного множества начальных концентраций. Для гиперциклов размерности $n \leq 4$ интегральные кривые через достаточно большое время приближаются к устойчивому стационарному состоянию. Отдельные концентрации могут испытывать затухающие колебания. Динамика этих систем в сущности такая же, как и для гиперциклов с большими значениями n и малыми константами равновесия.

Динамика гиперциклов большей размерности сложнее. Асимптотическое поведение системы изменяется с увеличением константы равновесия K . Ниже определенного критического значения $K_{кр}$ система сходится к устойчивым стационарным состояниям, тогда как при больших значениях K ($K > K_{кр}$) наблюдаются предельные циклы. По виду интегральных кривых и траекторий мы различаем четыре случая. Рассмотрим их в порядке увеличения константы равновесия K .

1. При малых значениях K динамическое поведение качественно такое же, как и для гиперциклов меньшей размерности. Интегральные кривые обнаруживают сильно затухающие колебания (рис. 38), а траектории быстро сходятся по спирали в центр — устойчивое стационарное состояние (рис. 39).

2. Общий тип динамического поведения в принципе такой же, как и в случае 1. Однако колебания затухают теперь слабо и приближение к стационарному состоянию становится крайне медленным (рис. 40, А, Б). Эта ситуация совершенно не похожа на случай 1, потому что члены, описывающие

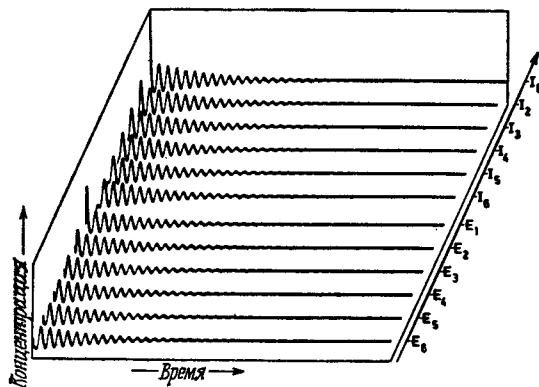


Рис. 38. Интегральные кривые динамической системы, соответствующей гиперциклу с трансляцией. Размерность 2×6 , $K = 0,25$; начальные условия: $y_1(0) = 5,0$, $y_2(0) = \dots = y_6(0) = 0,5$; $x_1(0) = \dots = x_6(0) = 1,0$; полная концентрационная шкала = 5 единицам концентрации, полная временная шкала = 1000 единиц времени. Значение константы равновесия K находится ниже критического уровня для бифуркации Хопфа; следовательно, наблюдаются затухающие колебания.

затухание, не появляются при исследовании нормальных мод, а требуют учета нелинейных вкладов. Феноменологически этот факт проявляется в том, что сначала амплитуды колебаний (почти) постоянны. Такая ситуация возникает, когда константа равновесия K немного меньше критического значения $K_{кр}$, т. е. $K = K_{кр} - \delta K$.

3. При значениях K , немного превышающих критическую константу равновесия ($K = K_{кр} + \delta K$), наблюдается интересное явление. Поведение динамической системы сначала во многом похоже на случай 2. Отдельные концентрации колеблются с относительно малыми амплитудами, но в противоположность случаю 2 амплитуды вначале немного растут. Однако вслед за этой фазой синусоидальных колебаний волн концентрации резко меняют свою форму и частоту (рис. 40, В, Г), а затем становятся очень похожими на прямоугольные импульсы, с которыми мы встречались при рассмотрении основных гиперциклов

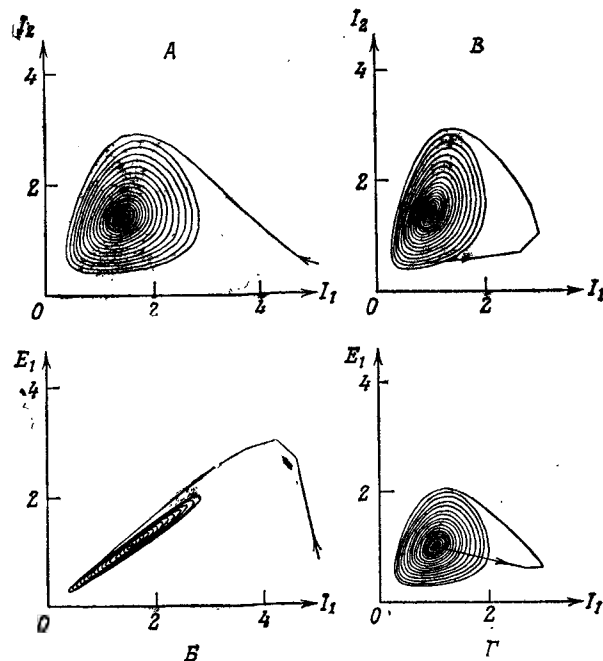
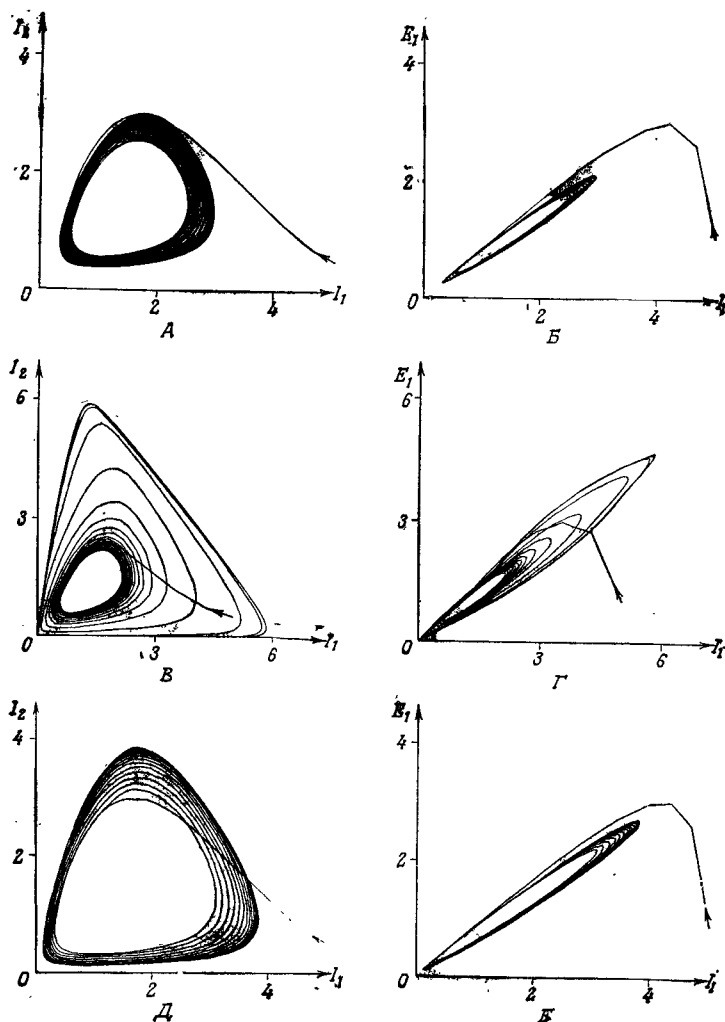


Рис. 39. Траектория динамической системы, соответствующей гиперциклу с трансляцией. Размерность 2×5 , $K = 1,0$; начальные условия: $y_1(0) = 5,0$; $y_2(0) = y_3(0) = y_4(0) = y_5(0) = 0,5$; $x_1(0) = x_2(0) = x_3(0) = x_4(0) = x_5(0) = 1,0$. А. Проекция траектории на плоскость (y_1, y_2) — на плоскость концентраций полинуклеотидов I_1 и I_2 . Б. Проекция на плоскость (y_1, x_1) — на плоскость концентраций полинуклеотида I_1 и его продукта трансляции — фермента E_1 . Отметим, что концентрация E_1 примерно пропорциональна концентрации I_1 , т. е. условие упрощения гиперцикла с трансляцией выполняется с хорошей точностью. В. Проекция на плоскость (x_1, y_2) — на плоскость концентраций полипептида E_1 и его продукта трансляции — фермента I_2 , образование которого катализируется E_1 . Г. Проекция на плоскость (x_1, x_2) — на плоскость концентраций полипептидов E_1 и E_2 . Отметим, что K снова меньше критического значения для бифуркации Хопфа, и траектория стремится к центральной особой точке.



высокой размерности. Наконец, динамическая система приближается к предельному циклу.

4. При больших значениях K отдельные концентрации колеблются с возрастающей амплитудой, и динамическая система неуклонно приближается к предельному циклу (рис. 40, Д, Е). Такой тип изменения динамического поведения при непрерывном изменении параметра известен из литературы как бифуркация Хопфа [58]. Характерное замедление сходимости к асимптотическому решению, обнаруженное в случаях 2 и 3, было описано также и для других динамических систем; его обычно называют «критическим замедлением» при бифуркации Хопфа. В случае гиперциклов «замедление» вблизи критического значения K становится более выраженным с увеличением n . В пятичленном цикле ($n=5$) явления, соответствующие случаю 3, едва заметны. С другой стороны, каталитический цикл при $n=10$ имеет гораздо более длительный начальный период (о котором говорилось в п. 3), чем шестичленная система (рис. 41). Начальная фаза синусоидальных колебаний подобна метастабильному колебательному состоянию. Переход к конечному предельному циклу

Рис. 40. Траектории динамических систем, соответствующих гиперциклам с трансляцией. А и Б. Размерность 2×5 , $K = 1,1$; начальные условия: $y_1(0) = 5,0$; $y_2(0) = y_3(0) = y_4(0) = y_5(0) = 0,5$; $x_1(0) = x_2(0) = x_3(0) = x_4(0) = x_5(0) = 1,0$; проекции на плоскости (I_1, I_2) и (I_1, E_1) соответственно; значение константы равновесия K немного ниже уровня бифуркации Хопфа, так что наблюдается очень медленная сходимость к устойчивой центральной особой точке. В и Г. Размерность 2×6 , $K = 0,2784$; начальные условия: $y_1(0) = 5,0$, $y_2(0) = \dots = y_6(0) = 0,5$; $x_1(0) = \dots = x_6(0) = 1,0$; проекции на плоскости концентраций (I_1, I_2) и (I_1, E_1) соответственно, значение константы равновесия K немного выше уровня бифуркации Хопфа, так что наблюдается метастабильный предельный цикл, а затем система сходится к устойчивому предельному циклу. Д и Е. Размерность 2×5 , $K = 1,2$; начальные условия: $y_1(0) = 5,0$, $y_2(0) = y_3(0) = y_4(0) = y_5(0) = 0,5$; $x_1(0) = x_2(0) = x_3(0) = x_4(0) = x_5(0) = 1,0$; проекции на плоскости (I_1, I_2) и (I_1, E_1) соответственно; значение константы равновесия K выше уровня бифуркации Хопфа, система непрерывно стремится к устойчивому предельному циклу. Отметим, что пропорциональность между E_1 и I_1 во всех трех случаях (Б, Г, Е) выполняется достаточно хорошо.

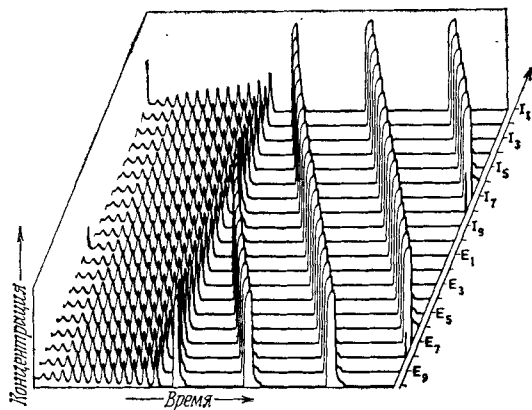


Рис. 41. Интегральные кривые динамической системы, соответствующей гиперциклу с трансляцией. Размерность 2×10 , $K = 0,026$; начальные условия: $y_1(0) = 5,0$; $y_2(0) = \dots = y_{10}(0) = 0,5$; $x_1(0) = \dots = x_{10}(0) = 1,0$, полная концентрационная шкала = 10 единицам концентрации, полная временная шкала = 1000 единиц времени. Выбранное значение константы равновесия немного выше критического уровня бифуркации Хопфа. Наблюдается метастабильное колебательное состояние, которое резко переходит в конечный предельный цикл с его характерными концентрационными волнами.

с ростом n становится более резким и четко выражен для десятицикленного гиперцикла.

Все изученные полинуклеотидно-полипептидные гиперциклы имеют аттрактор внутри области значений концентраций, имеющей физический смысл. Они характеризуются кооперативным поведением своих компонентов. В зависимости от значения произведения полных концентраций (c_0^N и c_0^P) на константы ассоциации (K), а также от размера гиперцикла наблюдаются устойчивые особые точки или предельные циклы. При этом малые значения K «комплементарны» высоким концентрациям и *vice versa*. Асимптотическое поведение при нижнем и верхнем концентрационных пределах, полученное численным интегрированием, полностью согласуется с предсказаниями, основанными на анализе, проведенном в последнем

разделе. Одно из основных упрощений, касающееся квазистационарности полипептидного синтеза, может быть проверено непосредственно изучением проекций траекторий на плоскость (E_1, I_1). В приближении стационарности должны получиться прямые. Как можно видеть из рис. 39, Б и 40, Б, Г, Е, пропорциональность двух концентраций примерно соблюдается, так что упрощенное рассмотрение, по-видимому, вполне оправдано. Целью численного анализа этого сложного реакционного механизма фактически была проверка эквивалентности сложного и элементарного гиперциклов в отношении их способности к самоорганизации. Таким образом, выводы, полученные на элементарных системах, справедливы также для всех типов реалистических гиперциклов с более сложной структурой (см. часть В).

X. Сети гиперциклов

X.1. Внутреннее уравнивание и конкуренция между гиперциклами

Концепция внутреннего уравнивания, введенная в разд. VI, кажется очень полезной для прямого анализа более сложных сетей, потому что она позволяет уменьшить число независимых переменных.

Сначала мы исследуем процесс уравнивания в элементарных гиперциклах. Для этого вычислим временные средние отдельных концентраций $X_i(t)$ [см. уравнение (67)] и сравним их с соответствующими интегральными кривыми $x_i(t)$ (рис. 42). Каким будет конечное состояние — стационарно инертным или колебательным, — не играет роли: временные средние $X_i(t)$ становятся практически постоянными после нескольких циклов. Поэтому допущение об установившемся внутреннем равновесии для гиперциклов кажется вполне оправданным приближением. Тем не менее в нескольких случаях мы проверим его справедливость.

Используя концепцию внутреннего уравнивания, можно вывести уравнение для чистой скорости

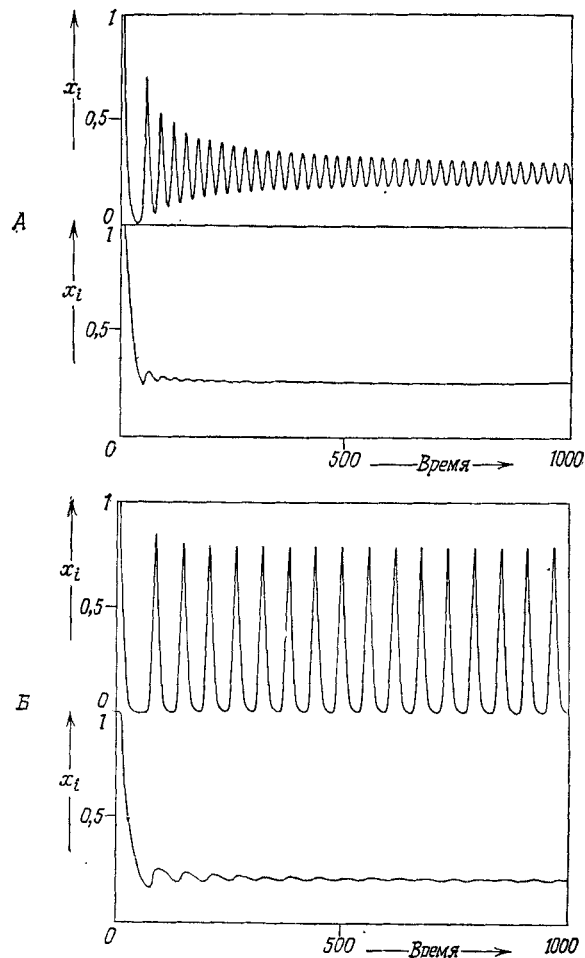


Рис. 42. Интегральные кривые динамических систем, соответствующих элементарным гиперциклам размерности $n = 4$ и $n = 5$ с равными константами скоростей и усредненными по времени концентрациями $X(t)$; А — $n = 4$, Б — $n = 5$. Отметим, что $X(t)$ достигает $\bar{X}$ через несколько периодов, т. е. в обоих примерах внутреннее равновесие устанавливается относительно быстро.

роста гиперцикла как целого:

$$\begin{aligned} \dot{c} &= \sum_{i=1}^n \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \Gamma_i(x) = \sum_{i=1}^n k_i x_i x_j = \\ &= \frac{1}{\sum_{i=1}^n k_i^{-1}} c^2 \equiv \bar{k} c^2 = \Gamma(c), \\ j &= i + 1 - n \delta_{in}. \end{aligned} \quad (84)$$

Итак, гиперциклы характеризуются квадратичными скоростями роста и следуют гиперболическому закону роста. Они представляют хорошие примеры того типа неदारвиновского отбора «раз и навсегда», который обсуждался в разд. VI и VII.

Из выражения для $\bar{k}$ [уравнение (84)] следует, что константа скорости для гиперцикла в целом будет иметь тот же порядок величины, что и константа скорости его самого медленного этапа.

При гипотетическом росте без ограничений гиперцикл растет до бесконечности за определенное критическое время (t_∞). В полностью уравновешенных системах эта неустойчивость наблюдается при

$$t_\infty^e = [kc(t=0)]^{-1}. \quad (85)$$

Результаты расчета для уравновешенных гиперциклов с использованием уравнения (85) можно сравнить со значениями из табл. 12, которые были получены численным интегрированием систем, далеких от внутреннего равновесия (t_∞^n). В полностью уравновешенных системах неустойчивость всегда возникает немного раньше: $t_\infty^e < t_\infty^n$. В целом эти численные различия имеют лишь второстепенное значение: общее поведение динамических систем и относительные значения t_∞ предсказываются правильно. Итак, допущение о внутреннем уравновешивании кажется хорошим приближением для большинства неуравновешенных систем.

Отбор среди гиперциклов, которые рассматриваются как целостные единицы, как правило, можн

Таблица 12

Неустойчивости в динамических системах для гиперциклов при неограниченном росте

Размерность n	Граничные и начальные условия			Критические постоянные времени	
	константа скорости k	начальная концентрация $c(0)$	начальное распределение $x(0)$	в равновесии, t_∞^e	вдали от равновесия, t_∞^n
2	$1/2$	0,55	(0,5; 0,05)	3,64	5,0
3	$1/3$	0,60	(0,5; 0,05; 0,05)	5,00	6,8
4	$1/4$	0,65	(0,5; 0,05; 0,05; 0,05)	6,15	7,3

¹ Приведены распределения начальных концентраций, использованные при численном интегрировании неравновесной системы $x(0) = (x_1(0), x_2(0) \dots)$.

изучать при допущении внутреннего равновесия. Соответствующие динамические системы будут, конечно, идентичны системам, которые описывают независимых конкурентов, характеризующихся квадратичными скоростями роста. Конкуренцию между неуравновешенными гиперциклами исследовать труднее, поскольку возможно лишь численное интегрирование системы дифференциальных уравнений. В работе [53] был разобран пример, показывающий, что допущение внутреннего уравнивания является очень ценной аппроксимацией.

В качестве примера конкурирующих систем рассмотрим два гиперцикла N_A и N_B с n_A и n_B членами при ограничении постоянной организации.

В условиях внутреннего уравнивания система сводится к двум конкурентам с квадратичными скоростями роста. Напомним, что по результатам анализа особых точек гиперцикл N_A будет отбрасываться, когда его относительная начальная концентрация $c_A(0)$ превысит предельное критическое значение:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} c_A(t) = c_0, \quad \text{если} \quad c_A(0) > \frac{k_B}{k_A + k_B} c_0. \quad (86)$$

В противном случае соревнование выигрывает гиперцикл N_B .

Поучительно рассмотреть еще один частный случай. Допустим, что в данном гиперцикле отдельные константы скоростей очень близки друг к другу, т.е. $k_1 \sim k_2 \sim \dots \sim k_n = \bar{k}_A$ и $k_{n+1} \sim k_{n+2} \sim \dots \sim k_{n+m} = \bar{k}_B$. Тогда константы скоростей для целых гиперциклов получаются следующим образом:

$$k_A = \frac{1}{n_A} \bar{k}_A \quad \text{и} \quad k_B = \frac{1}{n_B} \bar{k}_B. \quad (87)$$

Как мы видим, эти константы обратно пропорциональны числу членов гиперцикла, и, следовательно, меньшие циклы, по-видимому, будут иметь определенное селективное преимущество. Однако если мы допустим, что концентрации всех макромолекул примерно одинаковы (и равны $\bar{x}$), то невыгодность большего цикла точно компенсируется большим значением полной концентрации c :

$$c_A(0) = n_A \cdot \bar{x}, \quad c_B(0) = n_B \cdot \bar{x} \quad \text{и} \quad c_0 = (n_A + n_B) \bar{x},$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} c_A(t) = c_0, \quad \text{если} \quad \bar{k}_A > \bar{k}_B. \quad (88)$$

Таким образом, шансы на выживание для гиперциклов разных размеров или размерности n примерно одинаковы при условии равных начальных концентраций отдельных компонентов и равных констант скорости для этапов репликации.

Результаты, полученные для двух гиперциклов, легко обобщить на случай N независимых конкурентов.

X.2. Паразитная связь и каталитические сети

Циклически замкнутая каталитическая связь, соединяющая все активные члены $I_1 \dots I_n$ гиперцикла, может включать точки разветвления, что приводит к появлению внешних видов $I_{k \neq 1 \dots n}$, которые не являются составной частью кооперативной единицы. Мы будем называть эти внешние члены паразитами. Чтобы исследование можно было проводить в аналитической форме, допустим, что в цикле существует внутреннее равновесие (табл. 13). Было проведено исследование особых точек для двух динамических систем, описывающих гиперцикл с одночленным паразитом.

Первый пример — это каталитический гиперцикл и паразит, не способный к саморепликации (рис. 43, А). Выше определенного порогового уровня полной концентрации ($k_A c_0 > k$), как видно из

Таблица 13

Исследование особых точек гиперциклов
с паразитными связями

Гиперцикл с присоединенной паразитной единицей I_x (рис. 43) описывается $n+1$ дифференциальными уравнениями, из которых n идентичны уравнениям для изолированного гиперцикла. Для $(n+1)$ -го дифференциального уравнения, которое определяет концентрацию паразитной единицы, получим: $[I_x] = x$, $[I_v] = x_v$,

$$\dot{x} = k_x x_v - \frac{x}{c_0} \phi \quad (\text{Т.13.1})$$

для системы, изображенной на рис. 43, А, и

$$\dot{x} = k_x x_v x - \frac{x}{c_0} \phi \quad (\text{Т.13.2})$$

для системы, изображенной на рис. 43, Б.

Если внутри гиперцикла установилось равновесие, то $n+1$ дифференциальных уравнений сводятся к двум. Здесь оказывается удобным ввести новые константы скорости

$$k = k_x \cdot \frac{x_v}{c_A}; \quad c_A = \sum_{j=1}^n x_j \quad (\text{Т.13.3})$$

и k_A , определенную уравнением (84).

(1) *Паразитная единица не является самовоспроизводящейся* (см. рис. 43, А).

$$\dot{c}_A = k_A c_A^2 - \frac{c_A}{c_0} (k_A c_A^2 + k c_A x); \quad c_0 = c_A + x, \quad (\text{Т.13.4})$$

$$\dot{x} = k c_A - \frac{x}{c_0} (k_A c_A^2 + k c_A x).$$

Эта динамическая система имеет две особые точки:

$$\bar{x}_1: \bar{c}_A = \frac{k_A c_0 - k}{k_A}, \quad \bar{x} = \frac{k}{k_A}, \quad (\text{Т.13.5})$$

$$\omega^{(1)} = - \frac{(k_A c_0 - k)^2}{k_A};$$

$$\bar{x}_2: \bar{c}_A = 0, \quad \bar{x} = c_0; \quad \omega^{(2)} = 0. \quad (\text{Т.13.6})$$

Точка $\bar{x}_1$ устойчива при условии, что полная концентрация не равна критической $c_0 = k/k_A$.

Продолжение табл. 13

Анализ устойчивости $\bar{x}_2$ требует детального исследования членов более высокого порядка. Для точки $x = c_0 - \delta x$ находим

$$\dot{x} = \frac{(\delta x)^2}{c_0} (k - k_A c_0 + k_A \delta x). \quad (\text{Т.13.7})$$

Отсюда следует, что

$$\dot{x} > 0 \quad \text{при} \quad c_0 < k/k_A$$

и

$$\dot{x} < 0 \quad \text{при} \quad c_0 > k/k_A.$$

Итак, особая точка $\bar{x}_2$ устойчива при концентрациях, меньших критического значения, и неустойчива при больших концентрациях. При низких концентрациях точка $\bar{x}_1$ находится вне области значений концентрации, имеющих физический смысл, точка $\bar{x} = c_0$ является единственным устойчивым стационарным состоянием, и гиперцикл разрушается паразитом. При больших концентрациях устойчивая особая точка $\bar{x}_1$ лежит на симплексе S_2 . Это означает, что гиперцикл и паразит сосуществуют.

(2) *Паразитная единица является самовоспроизводящейся* (рис. 43, Б).

$$\dot{c}_A = k_A c_A^2 - \frac{c_A}{c_0} (k_A c_A^2 + k c_A x), \quad c_0 = c_A + x,$$

$$\dot{x} = k c_A x - \frac{x}{c_0} (k_A c_A^2 + k c_A x). \quad (\text{Т.13.8})$$

Система имеет две особые точки в вершинах S_2

$$\bar{x}_1: \bar{c}_A = c_0, \quad \bar{x} = 0, \quad \omega^{(1)} = (k - k_A) c_0, \quad (\text{Т.13.9})$$

$$\bar{x}_2: \bar{c}_A = 0, \quad \bar{x} = c_0, \quad \omega^{(2)} = 0. \quad (\text{Т.13.10})$$

Первая особая точка устойчива, если $k_A > k$. Для второй особой точки опять нужно исследовать члены более высокого порядка. При $x = c_0 - \delta x$ имеем

$$\dot{x} = \frac{k - k_A}{c_0} (\delta x)^2 (c_0 - \delta x). \quad (\text{Т.13.11})$$

Теперь отсюда следует, что

$$\dot{x} > 0 \quad \text{при} \quad k > k_A$$

и

$$\dot{x} < 0 \quad \text{при} \quad k < k_A.$$

Итак, $\bar{x}_2$ устойчива, если выполняется неравенство $k > k_A$. Система конкурентна — это означает, что гиперцикл и паразитная единица не могут сосуществовать, за исключением особой ситуации, когда константы скоростей равны ($k = k_A$).

сильно разветвленными системами или сложными сетями, чем с регулярными гиперциклами. Поэтому, чтобы оценить вероятность образования гиперцикла, очень важно знать дальнейшее развитие таких систем. Для такого типа систем аналитические методы обычно непригодны, и мы должны, следовательно, полагаться на результаты численных методов.

Из набора интегральных кривых, полученных численным интегрированием дифференциальных уравнений для различных каталитических сетей, удалось сделать некоторые общие выводы. Как можно было ожидать, учитывая приведенные выше примеры, такие системы неустойчивы и распадаются на фрагменты меньших размеров. За исключением сложных динамических структур, обязанных своим существованием случайным совпадениям численных значений различных констант скоростей, возможные остатки каталитических сетей самореплицирующихся единиц — это только независимо растущие виды, каталитические цепи или каталитические гиперциклы. Итак, любая каталитическая сеть, состоящая из самореплицирующихся единиц с однородными членами связи, будет распадаться с образованием либо гиперцикла, который затем доминирует над другими фрагментами, либо конкурирующих динамических систем, которые не могут кооперативно эволюционировать.

Х.3. Иерархия связей между гиперциклами

В принципе гиперциклы можно связать друг с другом так, что образуется более высокоорганизованная система, если в кинетические уравнения ввести соответствующие каталитические члены. Рассмотрим два основных гиперцикла H_A и H_B и допустим, что гиперцикл H_A производит каталитический фактор роста для H_B и *vice versa*. Такой фактор роста может быть компонентом гиперцикла или его продуктом. Наш опыт подсказывает, что, по-видимому, взаимная каталитическая стимуляция будет приводить к кооперативному поведению.

Для упрощения прямого анализа допустим, что в обоих гиперциклах установилось внутреннее равновесие. Каталитические члены имеют третий порядок по концентрациям молекул ($k_A c_A^2 c_B$ и $k_B c_A c_B^2$ соответственно; см. также табл. 14). Следовательно, при достаточно больших концентрациях можно пренебречь функциями роста второго порядка для некатализируемой системы. Исследования особых точек недостаточно для изучения полученной динамической системы, потому что оно дает нулевые собственные значения для всех нормальных мод. Однако векторное поле легко поддается исследованию, так как система имеет только одну степень свободы. Как видно из рис. 44, два гиперцикла все еще конкурируют, несмотря на наличие каталитических факторов. Итак, введенный нами тип каталитической связи не является достаточным для кооперативного поведения.

Если повысить на единицу порядок каталитических членов, то в динамическую систему войдут члены роста четвертого порядка ($k_A c_A^2 c_B^2$, $k_B c_A^2 c_B^2$). Анализируя векторное поле таким же образом, как и раньше (рис. 44), мы обнаруживаем устойчивую особую точку при конечных концентрациях обоих гиперциклов (см. также табл. 14). Итак, квадратичная связь достаточна для появления кооперативных отношений между каталитическими гиперциклами.

Представить физическую реализацию каталитической связи этого типа на уровне биологических макромолекул довольно трудно: наличие такого члена, как $k_A c_A^2 c_B^2$ или $k_B c_A^2 c_B^2$, в суммарных кинетических уравнениях требует либо сложного многостадийного механизма, либо столкновения более чем двух макромолекул; обе эти возможности маловероятны¹. Поэтому мы склонны считать, что дальнейшее развитие по пути образования более сложных структур, состоящих из иерархически связанных

¹ Этих трудностей может не быть в случае искусственных динамических систем, где для введения каталитической связи используются технические устройства — например, электрические сети.

Таблица 14

Исследование особых точек каталитически
связанных гиперциклов H_A и H_B

(1) Члены связи третьего порядка.

$$\dot{c}_A = k_A c_A^2 c_B - \frac{c_A}{c_0} \phi; \quad \phi = (k_A c_A + k_B c_B) c_A c_B;$$

$$\dot{c}_B = k_B c_A c_B^2 - \frac{c_B}{c_0} \phi; \quad c_0 = c_A + c_B. \quad (T.14.1)$$

Исследование особых точек динамической системы дает

$$\bar{x}_1: \bar{c}_A = c_0, \quad \bar{c}_B = 0; \quad \omega = 0; \quad (T.14.2)$$

$$\bar{x}_2: \bar{c}_A = 0, \quad \bar{c}_B = c_0; \quad \omega = 0. \quad (T.14.3)$$

Система конкурентна. Исследование членов более высокого порядка (рис. 44) показывает, что $\bar{x}_1$ устойчива при $k_A \geq k_B$. С другой стороны, условие $k_A < k_B$ ведет к устойчивости $\bar{x}_2$.

(2) Члены связи четвертого порядка.

$$\dot{c}_A = k_A c_A^2 c_B^2 - \frac{c_A}{c_0} \phi; \quad \phi = (k_A + k_B) c_A^2 c_B^2;$$

$$\dot{c}_B = k_B c_A^2 c_B^2 - \frac{c_B}{c_0} \phi; \quad c_0 = c_A + c_B. \quad (T.14.4)$$

Эта динамическая система характеризуется тремя особыми точками:

$$\bar{x}_1: \bar{c}_A = 0, \quad \bar{c}_B = 0; \quad \omega = 0; \quad (T.14.5)$$

$$\bar{x}_2: \bar{c}_A = 0, \quad \bar{c}_B = c_0; \quad \omega = 0; \quad (T.14.6)$$

$$\bar{x}_3: \bar{c}_A = \frac{k_A}{k_A + k_B} c_0; \quad \bar{c}_B = \frac{k_B}{k_A + k_B} c_0;$$

$$\omega = \frac{k_A^2 k_B^2}{(k_A + k_B)^3} c_0^3. \quad (T.14.7)$$

Итак, $\bar{x}_3$ является устойчивой особой точкой, что указывает на кооперативное поведение двух связанных гиперциклов H_A и H_B при любых возможных условиях. Векторное поле, изображенное на рис. 44, показывает, что две другие особые точки, $\bar{x}_1$ и $\bar{x}_2$, являются источниками.

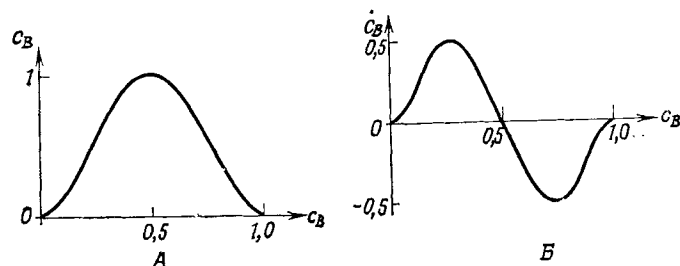


Рис. 44. Связь между гиперциклами. А. Члены каталитической связи — $k_A c_A^2 c_B$ и $k_B c_A c_B^2$. Касательный вектор положителен внутри области концентраций, имеющих физический смысл ($0 < c_B < 1$), за исключением двух особых точек; предполагается, что $k_B > k_A$, и, следовательно, отбрасывается гиперцикл c_B . Система конкурентна, несмотря на связь. Б. Члены каталитической связи — $k_A c_A^2 c_B^2$ и $k_B c_A^2 c_B^2$. Система содержит две неустойчивые особые точки в вершинах и устойчивую особую точку в центре ($c_A = \bar{c}_B = 0,5$, так как $k_A = k_B$). Система кооперативна.

самореплицирующихся единиц, вряд ли может происходить посредством введения каталитических членов высокого порядка в систему, растущую в гомогенном растворе, — оно идет по пути индивидуализации уже существующих функциональных единиц. Это может быть достигнуто, например, пространственной изоляцией всех членов гиперцикла в компартменте. Образование прототипов современных клеток может служить одним из возможных механизмов, ведущих к индивидуализации гиперциклов. После того как изоляция завершилась, индивидуализованный гиперцикл может вести себя как простая репликативная единица. Следовательно, более вероятно, что гиперциклы являются промежуточным звеном в самоорганизации, а не ее конечной целью.

Выводы

Главной задачей части Б является абстрактное сравнительное изучение различных функциональных связей в самореплицирующихся системах. Используемые здесь методы обычны для дифференциальной топологии. Полные аналитические решения, за

исключением специальных случаев, обычно получить невозможно, так как соответствующие дифференциальные уравнения существенно нелинейны. Самовоспроизведение всегда ведет к зависимости скорости продукции от численности популяции соответствующего вида. Кооперация между различными видами через закодированные функциональные связи добавляет новые концентрационные члены, которые дают более высокий порядок зависимости скоростей от популяционных переменных.

Сравнительный анализ селекционного и эволюционного поведения не требует знания полных интегральных кривых. Обычно достаточно найти их конечные точки, для того чтобы решить, возможно ли устойчивое сосуществование всех партнеров в функциональном кооперативном ансамбле. Этой цели служит исследование особых точек в сочетании с методом Ляпунова и — в некоторых случаях — с более детальным изучением полного векторного поля. Результаты такого комбинированного анализа можно резюмировать следующим образом.

Функциональная интеграция ансамбля, состоящего из нескольких самореплицирующихся единиц, требует введения каталитических связей между всеми партнерами. Эти связи, наложенные на отдельные циклы репликации субъединиц, должны образовать замкнутый цикл, чтобы стабилизировать ансамбль путем взаимной регуляции всех популяционных переменных. Независимые конкуренты, которые при определенных пространственных условиях и на ограниченных интервалах времени могут сосуществовать в «нишах», а также каталитические цепи или разветвленные сети лишены способности к самоорганизации, типичной для гиперциклов.

Одного лишь сосуществования недостаточно для согласованного роста и эволюции всех партнеров ансамбля. Гиперцикл отличается следующими свойствами:

1. Он обеспечивает устойчивое и регулируемое сосуществование всех видов, объединенных циклической связью,

2. Он допускает согласованный рост всех своих членов.

3. Гиперцикл конкурирует с любой отдельной репликативной единицей, не принадлежащей циклу, независимо от того, является ли она независимой, представляет ли собой часть другого гиперцикла или даже присоединена к данному циклу паразитной связью.

4. Гиперцикл может увеличивать или уменьшать свои размеры, если такая модификация дает какое-либо селективное преимущество.

5. Гиперциклы с трудом сочленяются с образованием сетей более высокого порядка. Для взаимной стабилизации двух гиперциклов степени p необходимы члены связи степени $2p$.

6. Внутренние связи и кооперативные свойства гиперцикла могут эволюционировать по пути к оптимальному функционированию. «Фенотипические» преимущества, т. е. такие вариации, которые дают мутанту прямую выгоду, немедленно закрепляются. «Генотипические» же преимущества, которые благоприятствуют последующему продукту и поэтому лишь косвенно — репликативной единице, в которой произошла мутация, с другой стороны, требуют пространственной изоляции для конкурентной фиксации.

7. Отбор гиперцикла — это решение «раз и навсегда». В любой обычной дарвиновской системе мутанты, дающие селективное преимущество, легко могут размножиться и закрепиться. Их способность к росту не зависит от размера популяции. Для гиперциклов селективные преимущества всегда являются функциями численности популяции из-за существенно нелинейных свойств гиперциклов. Таким образом, однажды закрепившийся гиперцикл не может быть легко заменен никаким «новичком», поскольку новый вид всегда появляется сначала в количестве одной (или нескольких) копий.

Все эти свойства делают гиперцикл единственным в своем роде классом самоорганизующихся химических сетей. Это само по себе оправдывает более формальное изучение их свойств, что и было целью данной

части. Как было показано в части А, простые представители этого класса встречаются в природе. Возможно, этот тип функциональной организации широко распространен и играет какую-то роль в нервных сетях или в социальных системах. С другой стороны, мы не считаем, что гиперциклы — это какой-то фетиш. Их роль в молекулярной самоорганизации ограничена. Они позволяют интегрировать информацию, что было необходимо для возникновения трансляции.

Однако гиперцикл мог исчезнуть, как только появился ферментативный аппарат с высокой точностью репродукции, позволяющий интегрированной системе индивидуализоваться в форме живой клетки. Индивидуализованные репликативные системы имеют намного больший потенциал для дальнейшей диверсификации и дифференциации.

Существует много форм гиперциклической организации — от простой связи второго порядка до компануд-гиперцикла n -го порядка, в котором для каждого реакционного этапа требуется кооперативное действие всех членов. Хотя мы не знаем формы организации более простой, чем гиперцикл второго порядка, которая могла бы инициировать аппарат трансляции, мы хорошо сознаем сложность даже этой «простейшей возможной» системы. Поэтому нашей задачей в части В будет обоснование того, что реалистические гиперциклы действительно могут возникнуть из более простых предшественников, которые имелись в достаточных количествах в первичных условиях.

ЧАСТЬ В

РЕАЛИСТИЧЕСКИЙ ГИПЕРЦИКЛ

Предлагаемая модель «реалистического гиперцикла» тесно связана с молекулярной организацией примитивного аппарата репликации и трансляции. Гиперциклическая организация обуславливает селективную стабилизацию и эволюционную адаптацию всех гено- и фенотипических компонентов функционально связанного ансамбля. Она зарождается в форме молекулярного квазивида и усложняется в ходе эволюции путем мутаций и дупликаций генов. Ее первоначальная структура, по-видимому, отражается в установлении соответствия между кодонами и аминокислотами, в гомологии последовательностей тРНК, в двойных ферментативных функциях репликации и трансляции и в структурной и функциональной организации генома прокариотической клетки.

XI. Как могла зародиться трансляция?

«Общезвестно, что возникновение белкового синтеза представляло собой очень трудную проблему. Мы имеем в виду не образование компонентов со случайной последовательностью, а синтез полипептидов, направляемый хотя бы в общих чертах матрицей — молекулой нуклеиновой кислоты, и имеющий такую природу, благодаря которой постепенно, шаг за шагом, в ходе эволюции сформировался современный генетический код, выражение которого сейчас требует наличия сложного аппарата активирующих ферментов, транспортных РНК, рибосом, различных факторов и т. д.»

Предмет нашего обсуждения трудно охарактеризовать более четко, чем этими вводными словами из

недавней статьи Крика, Бреннера, Клуга и Печеника [3].

Допустим на время, что примитивный аппарат репликации и трансляции, функционирующий с надлежащей точностью и адаптированный к достаточно богатому алфавиту молекулярных символов, возник в результате какого-то процесса, который далее не конкретизируется, например в результате самоорганизации или некоего акта творения, в природе или в лаборатории. Допустим, далее, что имеется среда, котораяставляет все активированные высокоэнергетические вещества, необходимые для синтеза таких макромолекул, как нуклеиновые кислоты и белки, для того чтобы репликация и трансляция могли быть спонтанными процессами, т. е. поддерживались бы положительным сродством. Мог ли такой ансамбль, каким бы путем он ни возник, продолжать эволюционировать как дарвиновская система? Другими словами, могла ли такая система неопределенно долго сохранять заложенную в нее первоначально информацию и совершенствовать ее дальше, пока не была бы достигнута максимальная функциональная эффективность?

Чтобы конкретизировать ситуацию, рассмотрим модель, изображенную на рис. 45. Плюс-цепи данного множества молекул РНК несут информацию для синтеза соответствующего числа молекул белков. Продукты трансляции могут выполнять по меньшей мере следующие функции: 1) Один белок играет роль РНК-полимеразы, подобной тем специфичным репликазам, которые связаны с различными РНК-содержащими фагами. Ее сайт узнавания адаптирован к специфической последовательности или структуре, имеющейся у всех плюс- и минус-цепей РНК; другими словами, она эффективно воспроизводит лишь те молекулы РНК, которые идентифицируются как члены определенного ансамбля. 2) Другие продукты трансляции функционируют как активирующие ферменты — они специфически узнают различные аминокислоты и присоединяют их к соответствующим адапторным РНК, каждая из которых не-

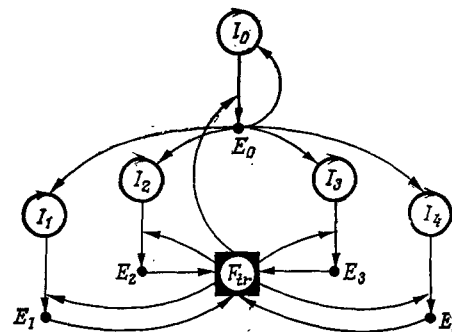


Рис. 45. Простейшая модель примитивной трансляции включает информационную РНК I_0 , которая кодирует репликазу E_0 , адаптированную к специфическому узнаванию последовательностей $I_0 - I_4$. Плюс-цепи $I_1 - I_4$ кодируют четыре синтетазы $E_1 - E_4$, а минус-цепи могут быть адапторами (тРНК) для четырех аминокислот. Такая система, хотя она и включает в себя все функции, необходимые для трансляции и самовоспроизведения, является неустойчивой из-за внутренней конкуренции. Если $I_0 - I_4$ не стабилизируются гиперциклической связью, то согласованная эволюция невозможна.

сет определенный антикодон. Число разных аминокислот и, следовательно, адапторов выбрано так, чтобы оно равнялось числу различных кодонов, встречающихся в информационных последовательностях, т. е. в плюс-цепях РНК, с тем, чтобы в результате получилась «замкнутая» система трансляции с определенным кодом. Она не обязательно должна включать полный генетический код в его современном виде, а может ограничиваться меньшим, но функционально достаточным числом аминокислот (например, четырьмя), используя определенные ограничения, наложенные на структуру кодонов, чтобы гарантировать однозначное считывание. В качестве адапторов можно использовать минус-цепи молекул РНК, или — если это условие окажется слишком жестким — адапторы можно ввести вместе с другими компонентами (например, с рибосомами) как постоянные факторы среды, подобные тем бактериальным факторам, которые обеспечивают репликацию фага и трансляцию в клетке-хозяине.

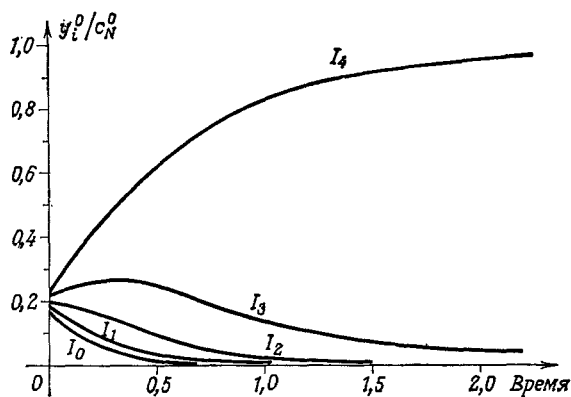


Рис. 46. Интегральные кривые для системы дифференциальных уравнений, имитирующих модель, изображенную на рис. 45. В этом частном случае предполагается, что начальные концентрации и автокаталитические константы скорости воспроизведения линейно растут при переходе от I_0 к I_4 , тогда как значения

других параметров — констант скоростей трансляции ($I_i \xrightarrow{k_i} E_i$), параметров, определяющих выбор аминокислот (вклады E_1, E_2, E_3, E_4 в F_{tr}), стабильностей фермент-субстратных комплексов ($I_i + E_0 \xrightleftharpoons{K_i} I_i E_0$) и т. д. — одинаковы для всех партнеров реакций. Кинетические кривые для относительных численностей популяций (y_i^0/c_N^0) отражают конкурентность поведения. Наиболее эффективно воспроизводящаяся матрица (I_4) в конце концов становится доминирующей ($y_4^0/c_N^0 \rightarrow 1$). Однако из-за того, что репликация (представленная E_0) и трансляция (вклады E_1, E_2 и E_3 в F_{tr}) прекращаются, I_4 тоже вымирает. Вся популяция обречена на гибель ($c_N^0 \rightarrow 0$).

С первого взгляда может показаться, что система, изображенная на рис. 45, в достаточной степени насыщена функциональными перекрестными связями: все I_i каталитически поддерживаются репликазой E_0 ; эта репликаза в свою очередь обязана своим существованием совместному действию ферментов трансляции $E_1—E_4$, без которых она не смогла бы транслироваться с I_0 . Ферменты $E_1—E_4$ для своего воспроизведения используют, конечно, эту же функцию трансляции, но поскольку они являют-

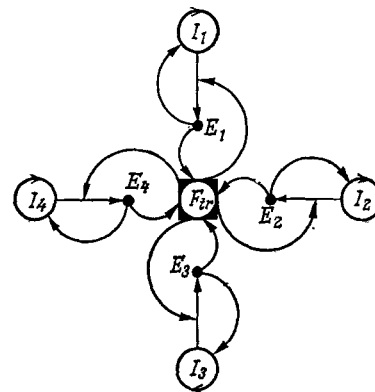


Рис. 47. В этой альтернативной модели примитивной репликации и трансляции предполагается, что ферменты $E_1—E_4$ выполняют двойную функцию, т. е. что они играют роль специфических репликаз для своих собственных мРНК и синтаз при выборе четырех аминокислот. Судьба системы такая же, что и на рис. 45, поскольку информационные РНК сильно конкурируют друг с другом.

ся продуктами трансляции $I_1—I_4$, то в конечном счете зависят также от E_0 или соответственно от I_0 .

Детальный анализ показывает, однако, что имеющихся связей недостаточно, чтобы гарантировать взаимную стабилизацию различных генотипических компонентов I_i . Общей репликазной функции E_0 и общей трансляционной функции F_{tr} во всех дифференциальных уравнениях соответствует один и тот же член. Поэтому эти уравнения сводятся к уравнениям для несвязанных конкурентов, умноженным на общую функцию времени $f(t)$. Из-за внутренней конкуренции система, которая сначала функционирует очень хорошо, обречена на распад. Типичный набор интегральных кривых, полученных численным интегрированием кинетических уравнений, приведен на рис. 46.

Другой пример такого же рода представлен на рис. 47. Здесь все мРНК производят свои специфические репликазы $E_1—E_4$, которые выполняют также синтазные функции (F_{tr}). И снова этой связи

через соответствующую трансляционную функцию оказывается недостаточно для стабилизации ансамбля. На наш вопрос — является ли наличие системы информационных РНК для репликационной и трансляционной функций и продуктов трансляции достаточным для их существования и эволюции — ответить следует так: если не введена связь определенного типа между различными репликативными компонентами I_i , то такие системы будут неустойчивы, несмотря на то что они обладают всеми свойствами, необходимыми для репликации и трансляции. Даже если бы все партнеры были селекционно эквивалентны (или почти эквивалентны) и, следовательно, могли бы сосуществовать некоторое время (в зависимости от размеров их популяций), они не смогли бы эволюционировать взаимно контролируемым образом и, следовательно, никогда не были бы способны оптимизировать свое функциональное взаимодействие. В конце концов они обязательно распадались бы, потому что случайная селекционная эквивалентность не может согласованно поддерживаться на протяжении длительных периодов эволюции, если она не подкреплена определенными связями.

Этот ответ не вызовет удивления, если учесть результаты части Б. Более тщательный анализ связей, обусловленных функционированием ферментов репликации и трансляции, не обнаруживает никакой гиперциклической структуры. Поэтому эти связи не могут обеспечить взаимную регуляцию величин популяционных переменных, которая необходима для согласованной эволюции членов организованной системы. Связи, имеющиеся в этих двух изученных системах, можно свести к двум общим функциям, которые, подобно факторам среды, действуют на всех партнеров совершенно одинаковым образом и, следовательно, не предоставляют никакой возможности для взаимного контроля.

Рассмотренные выше примеры иллюстрируют те положения, которые мы хотели подчеркнуть в данном разделе:

1. На ранних этапах эволюции, пока точность репликации и трансляции была низка и концентрации эффективно реплицирующихся единиц малы, гиперциклическая организация давала большое относительное преимущество над любой другой формой (структурной) организации (разд. XV).

2. Действительно, *удается* построить такие гиперциклические модели, которые можно считать реалистическими предшественниками аппарата воспроизведения и трансляции современных прокариотических клеток (разд. XVI).

Как представить возникновение трансляции, если допустить существование воспроизводимых молекул РНК, имеющих размеры тРНК, и наличие предпосылок для синтеза белков в примитивной форме, с использованием ограниченного числа (достаточно распространенных) аминокислот?

XII. Логика первичного кодирования

XII.1. Код RRY

Наиболее привлекательная спекулятивная модель возникновения матричного синтеза белков, предложенная совсем недавно [3], основана на целом ряде соображений, относящихся к проблеме связанного считывания без запятых. Первичный код должен иметь определенную структуру рамок, иначе информация не сможет считываться согласованным образом. Случайные смещения фазы будут приводить к сдвигу рамки трансляции на каких-то участках информационной РНК и к искажению смысла. Поэтому авторы предлагают определенную последовательность оснований, которой должны придерживаться все кодоны. Или, другими словами, функционировать в качестве мРНК могут лишь те последовательности нуклеотидов, которые несут определенный паттерн («образ»). Единообразие паттерна может возникнуть благодаря инструкции, которую содержит выступающая антикодоновая петля тРНК, а также благодаря внутреннему самокопированию. Среди паттернов,

которые гарантируют неперекрывающееся считывание, авторы выбрали последовательность оснований пурин — пурин — пиримидин (или, в обычных обозначениях, RRY) как общую для всех кодонов, образующих сообщение. Этот выбор был продиктован регулярностью последовательности, которая была обнаружена в антикодоновой петле современных тРНК. Упомянутая последовательность такова: 3'NRαβγUУ, где αβγ — антикодон, N — любой из четырех нуклеотидов, а R и У — пурин и пиримидин соответственно. Другой предпосылкой возникновения трансляции без рибосом является стабильность комплекса, образованного мРНК и растущей полипептидной цепью. Пептидил-тРНК не должна отделяться до того, как осуществится перенос следующей аминокислоты-тРНК, т. е. пока не закончится трансляция всей мРНК, в противном случае синтезировались бы только функционально неэффективные белковые фрагменты. На основании известных данных о стабильности пар оснований очевидно, что простое взаимодействие кодон — антикодон не гарантирует необходимой стабильности комплекса мРНК — тРНК. Поэтому для обоснования модели существенны три вспомогательных допущения:

1. Структура антикодоновой петли адаптора (предшественника тРНК) такова, что если конкретизирован общий паттерн кодона, то РНК может всегда образовать пять пар оснований с мРНК. Таким образом, антикодоновой петле первичных тРНК приписывается следующая общая последовательность:



где УУR — антикодон.

2. Антикодоновая петля каждой первичной тРНК может принимать две разные конформации, изображенные на рис. 48. Обе они были описаны в более ранней статье Вёзе [60], который обозначил их FH и hf. (Обозначение FH образовано из первых букв фамилий Фуллера и Ходжсона [61] — ученых, кото-

рые предположили, что из семи неспаренных оснований в антикодоновой петле стопку образуют пять оснований, расположенных с 3'-конца; hf, по Вёзе, обозначает дополнительную конфигурацию, в которой стопку образуют пять оснований на 5'-конце петли.) Вёзе предположил, что переход между этими конфигурациями играет важную роль в синтезе белка на рибосомах, но указал также и на его возможное значение для прежних, более примитивных механизмов.

3. Какая из этих двух конфигураций действительно реализуется, зависит от того, с чем связана тРНК — с аминокислотой или с пептидной цепью. При переносе аминокислоты на пептидную цепь тРНК скачкообразно переходит из hf- в FH-конфигурацию (см. рис. 49).

Дополнительный, четвертый постулат, не абсолютно необходимый для обоснования модели, вводит взаимодействие между двумя соседними тРНК на мРНК, которое делает энергетически выгодной необходимую конфигурацию и вносит (дальнейший) вклад в стабилизацию комплекса полипептид — мРНК.

Рис. 49 показывает более детально, как может облегчаться синтез полипептидов, если учесть приведенные соображения. Растущая полипептидная цепь перемещается вдоль мРНК, используя в качестве «топлива» свободную энергию реакции переноса. Эта реакция может ускоряться общим неспецифическим катализатором, но такой механизм не требует

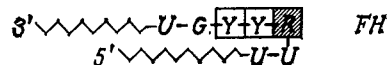
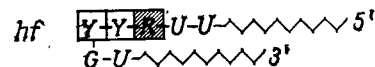


Рис. 48. Две возможные конфигурации антикодоновой петли тРНК (конфигурация FH — по Фуллеру и Ходжсону [61], hf — по Вёзе [60]). Антикодонный паттерн (в рамках) — по модели Крика и др. [3].

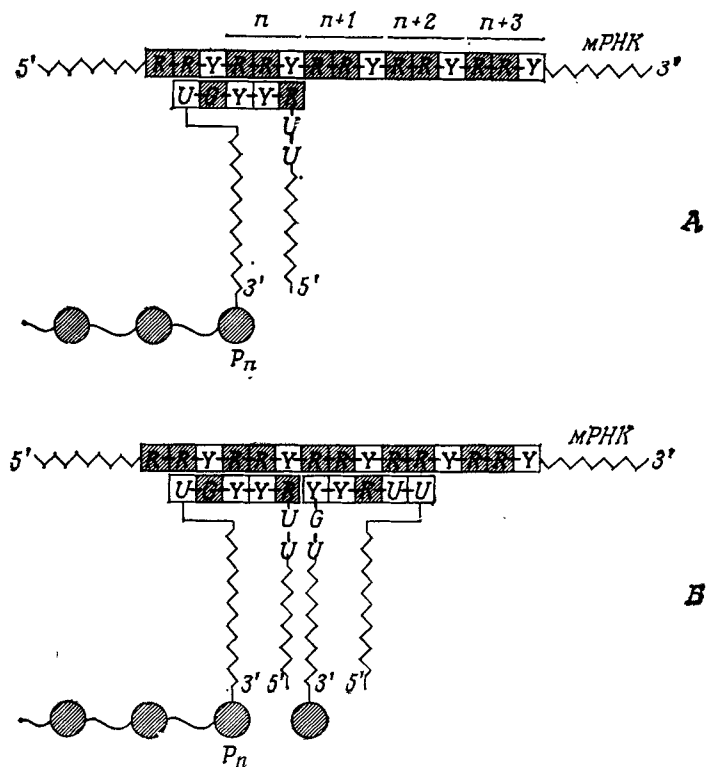
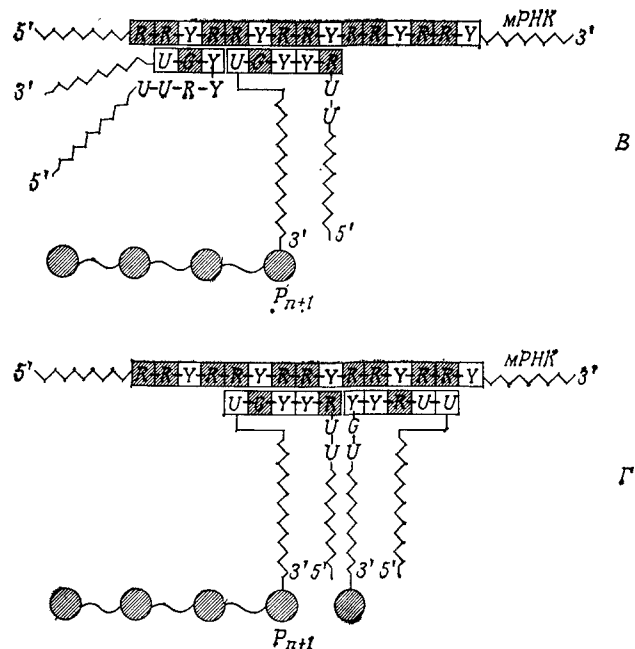


Рис. 49. Прimitивный механизм трансляции требует «липкого» которого растущая полипептидная цепь остается связанной с транспорт осуществляется скачками, при которых изменяется цепь всегда связана с мРНК с помощью пяти пар оснований, соседняя аминокислот-тРНК. Частичное перекрытие при спаривании триплетами оснований.

никакого сложного аппарата типа современных рибосом. Хотя взаимодействие между кодоном и антикодом стабилизируется пятью парами оснований, существенно, что код в действительности использует триплеты оснований. Ранее уже подчеркивалось [62], что первичный код, использующий не триплеты оснований, не может объяснить возникновение современного кода.



взаимодействия между мРНК и пептидил-тРНК, в результате мРНК, пока не закончится трансляция. По Крику и др. [3], конформация тРНК ($FN \rightleftharpoons hf$). Новообразованная пептидная причем некоторую дополнительную стабилизацию обеспечивает вании оснований гарантирует связанное чтение сообщения, зако-

Эта модель хорошо объясняет, как в отсутствие сложного аппарата трансляции может происходить

- спонтанное,
- последовательное,
- полное, т. е. не по частям, и
- воспроизводимое, т. е. при строгом сохранении заданной рамки кодонов,

считывание мРНК.

Такой код неразрывно связан с определенными структурными особенностями антикодоновой петли современных тРНК, и это позволяет допустить, что указанные молекулы являются потомками первых функционально организованных единиц. Четыре аминокислоты, кодируемые по этой модели, таковы:

GGC^U	GAC^U	AGC^U	AAU^U
глицин	аспарагиновая кислота	серин	аспарагин

Содержание некоторых из них в первичном бульоне было очень высоким [63].

С другой стороны, модель сталкивается и с некоторыми трудностями. В последовательности RRY имеется большой избыток пуринов и поэтому она не сможет легко складываться на себя с образованием стабильной структуры.

Вследствие этого такие последовательности

- очень легко гидролизуются (если они находятся в виде одиночных цепей),
- имеют повышенную тенденцию к образованию дуплексов (которые не могут легко реплицироваться с помощью примитивных механизмов),
- не имеют внутренней симметрии и
- производят минус-цепи с другим общим кодовым паттерном (т. е. 5' RYY).

XII.2. Код RNY

Прежде чем перейти к более детальному обсуждению вопросов, перечисленных выше, рассмотрим альтернативную модель, которая лишена этих конкретных недостатков. Предложение использовать общий кодовый паттерн RNY, где N — любой из четырех нуклеотидов A, U, G, C, тоже приписывается Крику и др. [3]. Однако авторы «разлюбили» свою модель из-за одного ее недостатка: если N является пиримидином, то антикодоновая петля с общей последовательностью 3' $\odot$ GYNRU $\odot$ в некоторых случаях может использовать лишь свои пять центральных

нуклеотидов для образования стабильных пар оснований с мРНК. Это возражение, однако, снимается на основании того факта, что код RNY может детерминировать восемь аминокислот, вследствие чего некоторые комбинации, не удовлетворяющие требованиям стабильности комплекса мРНК — пептидил-тРНК (см. ниже), можно исключить.

Каковы преимущества общего кодового паттерна RNY? Прежде всего, код RNY, как и его аналог RRY, является кодом без запятых. Более того, он симметричен по отношению к плюс- и минус-цепям. В направлении 5' → 3' общая структура рамки как для плюс-, так и для минус-цепи будет $R_N^N Y$, где N и N' комплементарны и расположены в цепях зеркально-симметричным образом. Такая же симметрия может возникнуть в пределах одной цепи; тем самым допускается образование симметричных петель вторичной структуры. Современные тРНК — это типичный пример молекул с (почти) симметричными петлями. Одноцепочечные фаговые геномы и их производные (например, миди-вариант РНК Q₈) тоже отличаются такими элементами симметрии. Здесь селективное преимущество симметричной структуры очевидно. Если молекулы воспроизводятся с помощью полимеразы, которая специфически узнает какую-то структурную особенность, то лишь при условии симметричной структуры плюс- и минус-цепи могут быть равно эффективными матрицами. Такое равенство эффективностей необходимо для отбора. Итак, симметрия тРНК, возможно, является реликтом той эпохи, когда эти молекулы еще должны были воспроизводиться автономно.

Образование петель увеличивает также устойчивость молекулы к гидролизу и создает предпосылки для правильного считывания. В открытой структуре, где большое число нуклеотидов остается неспаренными (например, в последовательностях типа RRY), репликация и трансляция могут начинаться в любом одноцепочечном участке последовательности, что приводит к образованию фрагментарных продуктов. В полностью двухцепочечной структуре начальными

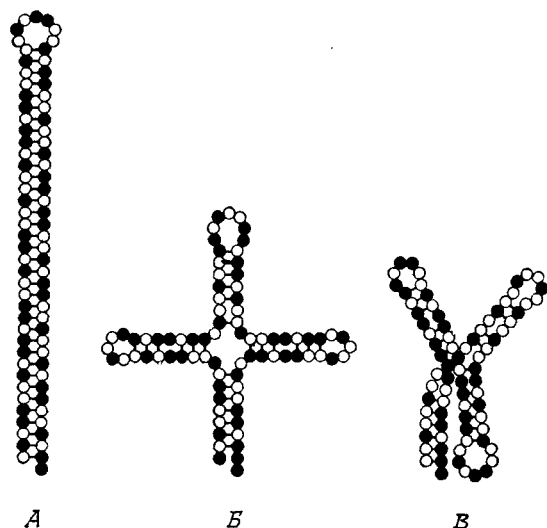


Рис. 50. Для симметричности вторичной структуры РНК необходима соответствующая внутренняя комплементарность (см. рис. 14 в части А) — только тогда плюс- и минус-цепи будут складываться одинаково. Такие структуры могут образовать кодонные паттерны типа RNY. Придумана игра, правила которой учитывают физические взаимодействия, характерные для олигонуклеотидов и тРНК [17, 18]. Эта игра показывает, какие структуры образуются с наибольшей вероятностью. Для образования шпильки необходимо, чтобы обе половинки молекулы были комплементарны (например, последовательность 5'-RRY может соединиться со своей минус-цепью, несущей паттерн 5'-RYY).

точками репликации и трансляции являются только открытые липкие концы. Таким способом может быть прочтена вся мРНК, при этом требуется лишь временное частичное разворачивание матрицы, которое может стимулироваться взаимодействиями с растущей цепью. Симметрия давала бы и в этом случае преимущество, хотя ее наличие не обязательно (см. рис. 50).

Чисто логически код RNY кажется более привлекательным, чем код RRY, по трем причинам:

1. Селективное усиление молекул РНК должно быть эффективным как для плюс-, так и для минус-

цепей. Симметричные паттерны RNY в большей степени удовлетворяют этому требованию, чем последовательности RRY, которые отличаются от своих минус-цепей (RYY) и, следовательно, не могут с той же эффективностью узнаваться ферментами.

2. Из-за высокой сложности последовательностей вероятность отыскать именно те немногие из них, которые обладают свойствами, полезными для репликации и трансляции, очень мала. Если эти последовательности, будучи симметричными структурами, удовлетворяют требованиям п. 1, то как плюс-, так и минус-цепи могут быть кандидатами на роль молекул — носителей таких функций.

3. Эволюция аппарата трансляции с его различными тРНК и мРНК требует взаимной стабилизации всех репликативных молекул. Как будет показано ниже, гиперцикл может легче образоваться из квазивида, если этот квазивид вследствие своей симметрии обеспечивает наличие двух комплементарных функций.

Система может накапливать информацию и в конечном счете эволюционировать к большей сложности только в том случае, если она приемлет «дарвиновскую логику» селективной самоорганизации. Однако эта логика должна найти свое обоснование и свое выражение в материальных свойствах. Все, что могут узнавать компоненты в самом начале, — это естественная распространенность и сила взаимодействия. Это те свойства, с которыми мы должны иметь дело, чтобы понять, как возникла трансляция.

XIII. Физика первичного кодирования

XIII.1. Условия на старте

Самоорганизация как мультимолекулярный процесс требует, чтобы концентрация соответствующих мономеров и полимеров была достаточно высока. Таким образом, ее началу должен был предшествовать длительный этап предбиологического синтеза, во время которого накапливались все вещества, необходимые

для создания «очень обогащенного бульона». Мы не намерены задерживаться на этих процессах предбиологической химии; не собираемся мы также спорить и о деталях исторических граничных условий. Такие вопросы, как, например, образовался ли «бульон» в океанах, в водоемах или же в маленьких лужах или какую роль играли здесь поверхности раздела, крупнозернистые или пористые поверхности, могут быть важны только в том случае, если необходимо дать оценку абсолютным скоростям исторических процессов.

Здесь мы просто предположим, что когда началась самоорганизация, высокоэнергетические вещества всех видов имелись в изобилии, в том числе

- аминокислоты, различающиеся по степени своей распространенности,
- нуклеотиды А, U, G, C,
- полимеры обоих упомянутых классов, т. е. протеиноиды и тРНК-подобные вещества, имеющие более или менее случайные последовательности.

«Менее случайные» в данном контексте означает наличие взаимодействий между ближайшими соседями и более сложных взаимодействий при укладке молекулы, которые ведут к преобладанию определенных структур, в то время как «более случайные» относится к тому, что исходно эти последовательности не предназначались для выполнения какой-либо функции: если такая способность и существовала с самого начала, то она могла появиться только случайно.

С другой стороны, мы не предполагаем наличия каких бы то ни было адаптированных белковых аппаратов — таких, как

- специфические полимеразы,
- адаптированные синтетазы или какие-либо рибосомные структуры.

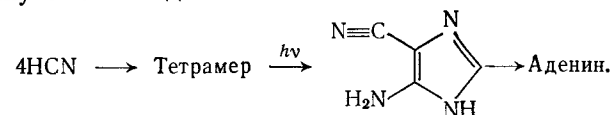
Это не означает, что неинструментированные, плохо адаптированные белковые катализаторы не могли содействовать зарождению репликации и трансляции. Однако эти белки, неспособные воспроизводиться и совершенствоваться посредством отбора, долж-

ны быть включены вместе с другими каталитическими поверхностями в категорию «постоянных факторов среды».

XIII.2. Распространенность нуклеотидов

Поскольку к самовоспроизведению способны лишь структуры, подобные нуклеиновым кислотам, важно более детально проанализировать, во-первых, их распространенности и, во-вторых, их взаимодействия друг с другом.

Нуклеотиды, а еще более их высокоэнергетические олигофосфатные формы образуются с большим трудом (если использовать возможные предбиологические механизмы), чем аминокислоты. Поэтому количественные данные об их относительной распространенности весьма скудны. Миллер и Оргел [63, с. 104] подчеркивают центральную роль адениновых нуклеотидов как в генетических процессах, так и при переносе энергии и связывают это с относительной легкостью их образования. Оро с сотрудниками [64] обнаружили, что в концентрированных водных растворах цианида аммония аденин может быть получен с выходом 0,5%, а Миллер и Оргел [63, с. 105] показали, что даже чистый цианистый водород в ходе реакции, катализируемой солнечным светом, дает важное промежуточное соединение:



Этот интермедиат может реагировать также с цианатом, мочевиной или с цианом с образованием гуанина. Менее известны механизмы синтеза пиримидинов. Удалось установить путь синтеза цитозина, используя сочетание цианата с цианоацетиленом, — последний образуется при электрическом разряде из смеси метана с азотом. Урацил является, по-видимому, продуктом гидролиза цитозина, и возможно, что его существование в первичных условиях было обязано именно этому источнику.

О распространенности пуринов и пиримидинов в первичных условиях можно сказать очень мало. Скорость матричной полимеризации пропорциональна концентрации включаемого мономера. Для комплементарного инструктирования требуются по меньшей мере два типа нуклеотидов, и их содержание в информационных последовательностях должно быть одинаковым. Поэтому включение менее распространенного нуклеотида всегда будет лимитирующим этапом, по крайней мере для элонгации цепи. Следовательно, большой избыток А над У в первичном распределении мономеров, который мог иметь место, лишь очень мало благоприятствовал бы синтезу сополимеров АУ-типа по сравнению с сополимерами ГС-типа, за исключением тех случаев, когда лимитирующим этапом является нуклеация олиго-А-затравок. Способность к репликативному росту лимитирована матричной функцией менее обильного члена комплементарной пары нуклеотидов. Если в первичных условиях распространенность Г и С была промежуточной между распространенностями А и У, то сополимеры, богатые ГС и богатые АУ, вполне могли бы образовываться со сравнимыми скоростями.

Поэтому мы не можем далее придерживаться прежнего спекулятивного мнения, что первые кодоны выбирались исключительно из бинарного алфавита и состояли лишь из сополимеров АУ.

ХIII.3. Стабильность комплементарных структур

Более ценные указания, связанные с проблемой первых кодонов, могут быть получены из данных о стабильности пар оснований. Результаты исследования стабильности и скорости спаривания оснований с использованием различных комбинаций нуклеотидов подробно обсуждались в обзорах [4, 44]. Они обосновывают количественно то общепринятое мнение, что ГС-пары значительно сильнее стабилизируют кооперативную стопку оснований, чем АУ-пары.

Константа стабильности непрерывной и однородной олигомерной последовательности из n нуклеотид-

ных пар дается следующей формулой:

$$K_n = \beta s^n, \quad (91)$$

которая относится к линейной модели Изинга. β — это фактор кооперативности, который как для АУ-, так и для ГС-пар по порядку величины равен 10^{-3} ¹⁾, а s — константа стабильности отдельной пары в кооперативной стопке. Для гомополимера АУ этот параметр примерно на порядок меньше, чем для гомополимера ГС, или при грубой количественной оценке:

$$s_{AU} \approx 10, \quad \text{тогда как} \quad s_{GC} \approx 100.$$

Для случая, когда одна из комплементарных цепей может принимать ту конкретную конфигурацию стопки, которая реализуется в антикодоновой петле тРНК, получены большие значения абсолютной стабильности, чем рассчитанные по формуле (91). Вероятно, фактор кооперативности β в этом случае иной. Однако Уленбек, Бэттер и Доти [65, 66] установили, что три- и тетрануклеотиды, комплементарные антикодоновой области тРНК и различающиеся одной парой АУ, различаются по своим константам стабильности на один порядок — в полном согласии с приведенной выше оценкой. С этим также согласуется то, что найденные максимальные абсолютные значения констант стабильности относятся к взаимодействию двух тРНК, имеющих комплементарные антикодоны [67].

Данные, полученные для определенных коротких последовательностей, могут быть использованы по крайней мере для сравнения различных моделей репликации и трансляции и для суждения об их относительной значимости. Очевидно, что изолированные АУ- или ГС-пары нестабильны при любых реальных концентрациях. Для начала репликации необходим некий вспомогательный этап — образование затравки, и именно этот этап в первую очередь требует

¹ Такое соотношение формально верно как для спаривания оснований в пределах данной последовательности, так и для ассоциации двух комплементарных последовательностей, когда β имеет размерность M^{-1} .

участия ферментов. Современные фаговые РНК-репликазы также специфически адаптированы к паттерну последовательности нуклеотидов фагового генома. Элонгация цепи происходит путем кооперативного связывания очередного нуклеотида на вершине стопки пар оснований растущей цепи. Имеющиеся данные указывают, что GC-пара примерно в десять раз более стабильна, чем AU; это приводит к относительно большей точности копирования G и C, чем A и U. Если скорость репликации лимитируется образованием ковалентной связи в полинуклеотидном остоле (а не спариванием оснований), то точность может зависеть от концентраций мономеров m_R и m_Y и от констант стабильности пар K_{RY} , K_{RR} и K_{YY} . Тогда точность воспроизведения для любого данного нуклеотида может быть получена из среднего геометрического точностей для обоих комплементарных процессов $R \rightarrow Y$, $Y \rightarrow R$:

$$q_{RY} = \frac{m_Y K_{RY}}{\sum_N m_N K_{RN}} \quad \text{и} \quad q_{YR} = \frac{m_R K_{YR}}{\sum_N m_N K_{YN}}, \quad (92)$$

где $K_{RY} \approx K_{YR}$ и суммирование идет по всем $N = A, U, G, C$. Для A и U или для G и C эти значения q равны, потому что ошибка может произойти как в плюс-, так и в минус-цепи. Если концентрации мономеров одинаковы, то константы стабильности определяют достижимую точность. Из этого следует, что G и C воспроизводятся значительно более точно, чем A и U. Однако отношение темпов ошибок при воспроизведении GC и AU в смешанных системах не совсем совпадает с (обратным) отношением соответствующих констант стабильности, главным образом из-за наличия «качающихся» (wobble) взаимодействий между G и U, которые являются основным источником ошибок воспроизведения — даже при репликации современных РНК-содержащих фагов [34].

Мы оценили значение q на основании различных данных по взаимодействиям между нуклеотидами в отсутствие ферментов. Эти оценки представлены в

табл. 15. Первые три строки в этой таблице относятся к случаю равных концентраций мономеров A, U, G, C. Это допущение может быть весьма далеким от реальности, и поэтому в трех следующих примерах

Таблица 15

Оценки точностей и вероятностей ошибок для воспроизведения G и C по сравнению с A и U

Концентрации мономеров	Константы стабильности пар оснований	Точность q		Вероятность ошибки $1-q$	
		GC	AU	GC	AU
$m_A = m_G = m_C = m_U$	$K_{RR} = K_{YY} = 1$ $K_{AC} = 1; K_{GU} = 10$ $K_{AU} = 10; K_{GC} = 100$	0,93	0,59	0,07	0,41
$m_A = m_G = m_C = m_U$	$K_{RR} \approx K_{YY} \ll 1$ $K_{AC} = 1; K_{GU} = 10$ $K_{AU} = 10; K_{GC} = 100$	0,95	0,67	0,05	0,33
$m_A = m_G = m_C = m_U$	$K_{RR} = K_{YY} \ll 1$ $K_{AC} = 1; K_{GU} = 5$ $K_{AU} = 10; K_{GC} = 100$	0,97	0,78	0,03	0,22
$m_A = 10m_G$ $m_G = m_C$ $m_C = 10m_U$	$K_{RR} \approx K_{YY} \ll 1$ $K_{AC} = 1; K_{GU} = 5$ $K_{AU} = 10; K_{GC} = 100$	0,93	0,81	0,07	0,19
$m_A = 10m_G$ $m_G = m_C$ $m_C = 10m_U$	$K_{RR} \approx K_{YY} \ll 1$ $K_{AC} = 1; K_{GU} = 5$ $K_{AU} = 10; K_{GC} = 100$	0,95	0,69	0,05	0,31
$m_A = 10m_G$ $m_G = m_C$ $m_C = 10m_U$	$K_{RR} = K_{YY} = 1$ $K_{AC} = 2; K_{GU} = 10$ $K_{AU} = 10; K_{GC} = 100$	0,86	0,25	0,14	0,75

оно снято. Можно поставить под сомнение правомочность использования данных по стабильности, которые были получены из опытов с олигонуклеотидами. Однако включение одного нуклеотида в процессе репликации сопровождается кооперативными взаимодействиями между парами оснований, и, следовательно,

относительные порядки величин, полученные для олигонуклеотидов, могут быть верны и для этого случая. Для вычисления q требуются лишь *относительные*, а не абсолютные значения стабильности.

Из различных оценок, представленных в табл. 15, следует такой вывод: G и C воспроизводятся со значительно большей точностью, чем A и U. В зависимости от превосходства отобранных последовательностей [σ ; см. уравнение (28), часть А] воспроизводимое информационное содержание GC-богатых последовательностей в ранних репликативных процессах ограничивается примерно 20—100 нуклеотидами, т. е. тРНК-подобными молекулами, тогда как для AU-богатых последовательностей оно вряд ли может превосходить 10—20 нуклеотидных остатков на репликативную единицу. Здесь следует подчеркнуть, что, вообще говоря, могли существовать более длинные последовательности *любого* состава. Однако они *не были* воспроизводимыми и поэтому не могли эволюционировать в соответствии с каким-либо функциональным требованием.

Из анализа экспериментальных данных о репликации фага в части А мы заключили, что даже хорошо адаптированные РНК-репликазы не позволяют построить *воспроизводимую* цепь длиной более 1000—10 000 нуклеотидов. Эта оценка соответствует действительному числу генов у РНК-содержащих фагов.

Мы можем теперь сделать окончательные выводы относительно первичных механизмов репликации: при условии *воспроизводимости* такой размер, как вся тРНК, могли иметь только GC-богатые полинуклеотиды. Таким образом, *GC-богатые последовательности могли выступить в роли первичных тРНК (адапторов) и воспроизводимых информационных РНК* — по крайней мере до тех пор, пока репликация не стала катализироваться умеренно адаптированными ферментами.

Такое же заключение можно сделать относительно начала *трансляции*. Как подчеркивали Крик и др. [3], стабильность комплекса пептидил-тРНК—мРНК очень важна для любой модели примитивной транс-

ляции. Исходя из приведенных выше данных константа стабильности комплекса, состоящего из пяти GC-пар, равна

$$K_{5GC} \approx 10^7 \text{ M}^{-1},$$

в то время как для пяти AU-пар она на пять порядков меньше:

$$K_{5AU} \approx 10^2 \text{ M}^{-1}.$$

Эти значения опять необходимо рассматривать как относительные: в действительности они могут быть несколько выше, если допустить наличие стэкинга или предположить, что мы имеем дело с тРНК современного типа; это, однако, не делает неверными рассуждения, основанные на относительных величинах.

Оценки можно сделать также, используя данные по временам жизни. Найдено, что измеренные константы скорости рекомбинации комплементарных олигонуклеотидов всегда имеют порядок величины

$$k_R \approx 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}.$$

Если воспользоваться приведенными выше константами стабильности, времена жизни соответствующих комплексов будут равны

$$\tau_{5GC} \approx 10 \text{ с} \quad \text{и} \quad \tau_{5AU} \approx 10^{-4} \text{ с}.$$

Эти оценки снова могут стать несколько большими по величине, если стабильности окажутся выше и если две соседние тРНК, связанные с информационной РНК, стабилизируют друг друга. Тогда времена жизни оказываются как раз достаточными для того, чтобы GC-богатые последовательности могли породить примитивную трансляцию. Эти времена жизни определены слишком малы, если преобладают AU-пары. Теперь мы видим, что некоторые недостатки, свойственные коду RNY по сравнению с кодом RRY, обусловленные соотношением стабильностей, могут быть скомпенсированы использованием преимущественно G и C, по крайней мере в части положений R и Y. Четырехчленная GC-структура конечно более ста-

бильна, чем любая пятичленная структура, включающая более чем две пары AU.

Вывод следующий:

Возникновению трансляции сильно благоприятствуют GC-богатые структуры — как в случае предшественников тРНК, так и для информационных РНК.

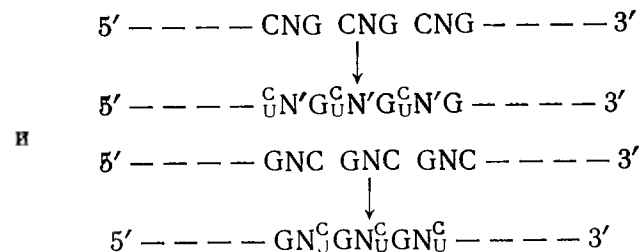
XIV. Код с GC-рамкой

XIV.1. Первые два кодона

Если выводы из данных по стабильности объединить с рассуждениями Крика и др., то мы можем предсказать, какие кодоны были скорее всего первыми.

Единственные достаточно длинные последовательности, которые могли точно воспроизводиться, — это, по-видимому, те, у которых преобладали остатки G и C. Тогда первыми кодонами были только комбинации этих двух остатков. Требование считывания без запятых исключает симметричные комбинации GGG/CCC и GCG/CGC. В этом легко убедиться, записав такие последовательности. Адапторы с правильными комбинациями в антикодоне могут связываться в различных перекрывающихся положениях. Если далее ввести кодонные комбинации, полученные из симметричных предшественников, то это приведет к еще более разрушительным последствиям. Тогда у нас останутся лишь две комплементарные пары комбинаций, а именно GGC/GCC и CCG/CGG (все комбинации читаются в направлении 5'→3'). С точки зрения симметрии они кажутся совершенно эквивалентными. Имеется, однако, небольшая асимметрия, связанная с «качанием» основания в третьем положении. Сравним последовательности мРНК, состоящие исключительно либо из кодонов CNG, либо из GNC. В первом случае «качающееся» основание G всегда находится в третьем положении кодона, во втором же случае — в первом положении, как в плюс-, так и в минус-цепях (если считывание всегда идет в направлении 5'→3'). Для репликации различные кодонные

положения неразличимы. Следовательно, каждый раз, когда встречается «качающееся» основание, в комплементарную цепь может быть внесена неопределенность, которая при трансляции в первом случае затрагивает первое, а во втором случае — третье положение кодона:



Воспроизведенные последовательности транслируются правильно только во втором случае, т. е. когда качания при взаимодействии с адаптором имеют место преимущественно в третьем, а не в первом положении кодона.

Другими словами, адаптор с антикодоном 3'CNG способен узнавать как 5'GN'C, так и 5'GN'U, а адаптор с антикодоном 3'GNC — только 5'CN'G, но не 5'UN'G. Эта аргументация может оказаться несостоятельной, если для связывания адаптора с мРНК требуется пять пар оснований, потому что тогда «качающиеся» положения могут выявляться не так четко. Тем не менее эта асимметрия в отношении первого и третьего положений кодона в современном генетическом коде существует и является твердо установленной¹. Относительно малых селекционных преимуществ обычно достаточно, чтобы повлиять на ход эволюции. Очевидно, Крик и др. предпочли модель RRY (или RNY) тоже на основании такой аргументации.

Теперь мы можем сделать однозначный выбор первых двух кодонов, а именно:



¹ Наша аргументация подкрепляется тем фактом, что в стационарном распределении G более устойчиво, чем C.

которые будут комплементарными, если их расположить антипараллельно. Этот выбор диктуется четырьмя требованиями:

- *стабильностью* взаимодействия между адаптором и мРНК;
- *точностью* репликации (оба требования подсказывают начинать с комбинации GC);
- считыванием *без запятых* при трансляции, для чего нужен несимметричный GC-паттерн;
- *согласованностью* трансляции, уменьшающей неоднозначность, которая обусловлена «качаниями» в третьем положении кодона.

Мы хотели бы подчеркнуть, что эти аргументы основаны исключительно на свойствах нуклеиновых кислот. Приятно отметить, что два кодона, GGC и GCC, в современном генетическом коде соответствуют двум простейшим аминокислотам — глицину и аланину, которые в экспериментах, моделирующих первичные условия, действительно образуются в количествах, далеко превосходящих все другие аминокислоты.

Можно возразить, что продукты трансляции, состоящие только из этих двух остатков, вряд ли могут быть хоть сколько-нибудь эффективными катализаторами. К этому вопросу мы вернемся в разд. XVI. Сейчас достаточно отметить, что трансляция на этой стадии еще не была свойством, необходимым для сохранения соответствующих мРНК. Первые GC-богатые последовательности отбирались исключительно благодаря своей структурной стабильности и способности правильно воспроизводиться. Этим требованиям одинаково хорошо могло удовлетворить много различных GC-богатых последовательностей, и все они могли оказаться отобранными как партнеры (более или менее вырожденные) одного квазивида. Наибольшее предпочтение отдавалось здесь симметричным структурам, потому что они удовлетворяли критериям стабильности одновременно для плюс- и для минус-цепей.

Среди стабильных структур, возникших, вероятно, благодаря матричной функции антикодоновых петель

и последующим дупликациям паттерна, могли оказаться кодирующие последовательности без запятых; тогда-то и зародилась трансляция. Если продукты трансляции дают хоть какое-нибудь преимущество в отношении стабильности или скорости воспроизведения своих информационных РНК, то они будут эволюционировать по дарвиновскому механизму и тем самым непрерывно изменять квазивидовое распределение. Прежде чем вернуться к рассмотрению такой стабилизации продуктами трансляции, задержимся еще немного на проблеме соотношения стабильности структуры и эффективности репликации, поскольку создается впечатление, что эти необходимые свойства основаны на противоречащих друг другу предположениях.

XIV.2. «Апериодическая линейная GC-решетка»

Молекулу, подобную тРНК, с ее петлями, стабилизируемыми водородными связями, можно рассматривать как микрокристалл. Если она содержит длинные GC-участки, то ее внутренняя структура может быть совершенно инертной. Из кривых плавления петель тРНК или соответствующих олигонуклеотидов мы знаем, что непрерывная последовательность, состоящая только из четырех GC-пар, уже является очень стабильной. Каутс [68] исследовал олигонуклеотид, соответствующий добавочной петле тРНК_{1,2}^{Сер} из дрожжей, содержащий четыре GC-пары (этот олигонуклеотид был получен в результате частичного расщепления молекулы тРНК). Температура плавления его составляла $(84 \pm 1)^\circ\text{C}$, а $\Delta H = 44 \pm 4$ ккал·моль⁻¹. Это соответствует константе стабильности около $2 \cdot 10^5$ при 25° , что находится в хорошем согласии с приведенными выше значениями. Для отбора квазивида существенна не столько структурная стабильность цепей, сколько благоприятное сочетание структурной стабильности с эффективностью воспроизведения. Эффективная матричная функция требует быстрого локального расплетания петли, а этому препятствуют слишком длинные GC-участки. Однако

природные последовательности совсем не являются совершенными.

При высокой относительной концентрации мономеров А и ограниченной точности спаривания оснований GC-микрористаллы всегда будут сильно «загрязнены» остатками А, играющими роль дефектов в линейной GC-решетке. А priori последовательность может быть любой — с низким или с высоким содержанием А, U, G или C. Отбираться, а затем воспроизводимо размножаться будет GC-богатая, но несовершенная последовательность. Если, например, каждое пятое положение в такой последовательности замещено остатками А или U, то спаренные участки в зависимости от внутренней комплементарности будут состоять в среднем не более чем из четырех пар GC (ср. с современными tРНК). Такие структуры легко могут локально плавиться, особенно если процессу репликации способствует белок, который в таком случае представляет собой наиболее примитивную форму репликазы.

Итак, отметим: *AU-дефекты в аperiодической GC-решетке дают селективное преимущество.*

Как сказал Томас Манн: «Жизнь избегает абсолютного совершенства»¹.

XIV.3. От GNC к RNY

Если в GC-богатых цепях отобранного квазивида имеется определенная концентрация дефектов А (и комплементарных дефектов U), то следующий этап в эволюции кода, по-видимому, можно считать предопределенным. Мутации могут возникнуть в любом из трех положений кодона, но их последствия будут совершенно различны. Замещение среднего основания в кодоне вызовет комплементарное замещение среднего основания в соответствующем антикодоне минус-цепи, и, следовательно, немедленно возникнут два новых кодона — GAC и GUC. Изменения в первом или третьем положении, с другой стороны, будут

дополнены соответствующими изменениями в третьем (или соответственно в первом) положении минус-цепи и из-за эффекта «качания» приведут в конце концов к появлению только еще одного кодона. Кроме того, будет нарушена GC-рамка для считывания без запятых.

Требования стабильности сначала не допускают подстановки более чем одной AU-пары в участок, состоящий из пяти пар оснований, комплекса mРНК—tРНК. Следовательно, наиболее вероятно, что следующими возникнут кодоны 5'GAC и 5'GUC. Поскольку они являются мутантами пары 5'GGC/5'GCC, они могут присутствовать в достаточных количествах, входя в состав отобранного GC-богатого квазивида.

Однако, если на эти мутанты возлагается какая-либо функция при трансляции, они должны стать полностью эквивалентными доминирующему виду 5'GGC/5'GCC. Именно на этой стадии гиперциклическая стабилизация четырех кодонных адапторов (и информационных РНК, кодирующих факторы связи) становится абсолютно необходимым требованием. Без такого сочленения различные компоненты первичной системы трансляции хотя и могут сосуществовать некоторое время, но никогда не будут согласованно эволюционировать или оптимизировать свою кооперацию.

Четыре кодона способны кодировать четыре разные аминокислоты, которые создают основу для богатой палитры функций, так что образовавшиеся в результате белки могут стать эффективными факторами связи. Информационные РНК и tРНК как члены одного квазивида могли возникнуть из комплементарных цепей одного и того же вида РНК, выполняя, таким образом, обе функции.

С другой стороны, это могло существенно ограничить их дальнейшую эволюцию. Следовательно, мы должны допустить, что они возникли из общего предшественника, но дивергировали в различные последовательности из-за своих совершенно разных структурных и функциональных требований.

¹ Th. Mann, Der Zauberberg (Т. Манн, Волшебная гора).

Согласно таблице современного генетического кода, GAC и GUC кодируют аспарагиновую кислоту и валин. Прежде чем обсуждать аминокислотный аспект более детально, рассмотрим вкратце несколько дальнейших этапов в эволюции на пути к более общему коду.

Требование высокой стабильности взаимодействия кодон — антикодон становится менее жестким по мере повышения адаптации продуктов трансляции. Наконец, допускаются взаимодействия с «качаниями», и код с GC-рамкой может эволюционировать к более общему коду с RY-рамкой. Все это вместе вводит в действие еще четыре аминокислоты. Первое замещение происходит еще тогда, когда остается в силе требование стабильности, которое уменьшает до минимума содержание AU-пар. Тем самым вводятся два кодона: 5'AGC (=серин) и 5'ACC (=треонин). В комплементарных им последовательностях изменяется третье положение кодона, в результате чего появляются 5'GCU и 5'GGU — вторые кодоны для аланина (GCC) и глицина (GGC). Вырождение, связанное с наличием взаимодействий с «качаниями» при воспроизведении этих последних кодонов, могло быть основной причиной появления кодонов AGC и ACC и детерминирования соответствующих аминокислот.

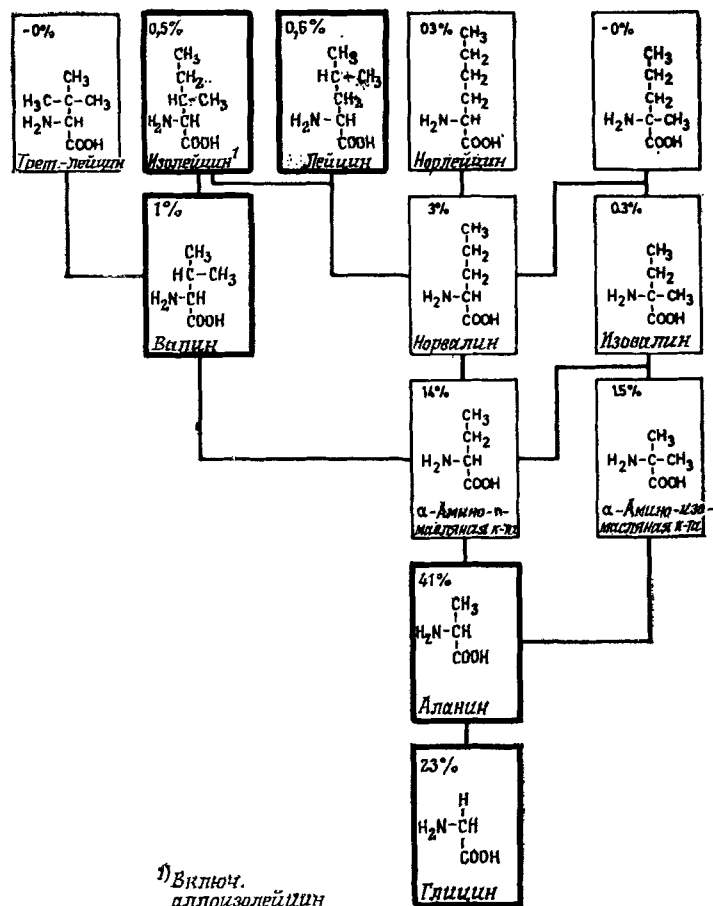
Появление в области кодона при эволюции ферментативного аппарата более одной пары AU привело к кодированию еще двух аминокислот: AA_C^U (аспарагина) и AU_C^U (изолейцина). Это исчерпало все возможности кодирования для кода RNY. Чтобы эволюция генетического кода могла продолжаться, необходимо было отказаться от ограничения непрерывающихся рамок. Теперь стала необходимой адаптация рибосомных предшественников.

XIV.4. Первичный алфавит аминокислот

Первичные распространенности различных аминокислот могут быть оценены очень надежно. Основные указания, необходимые для оценки вероятностей син-

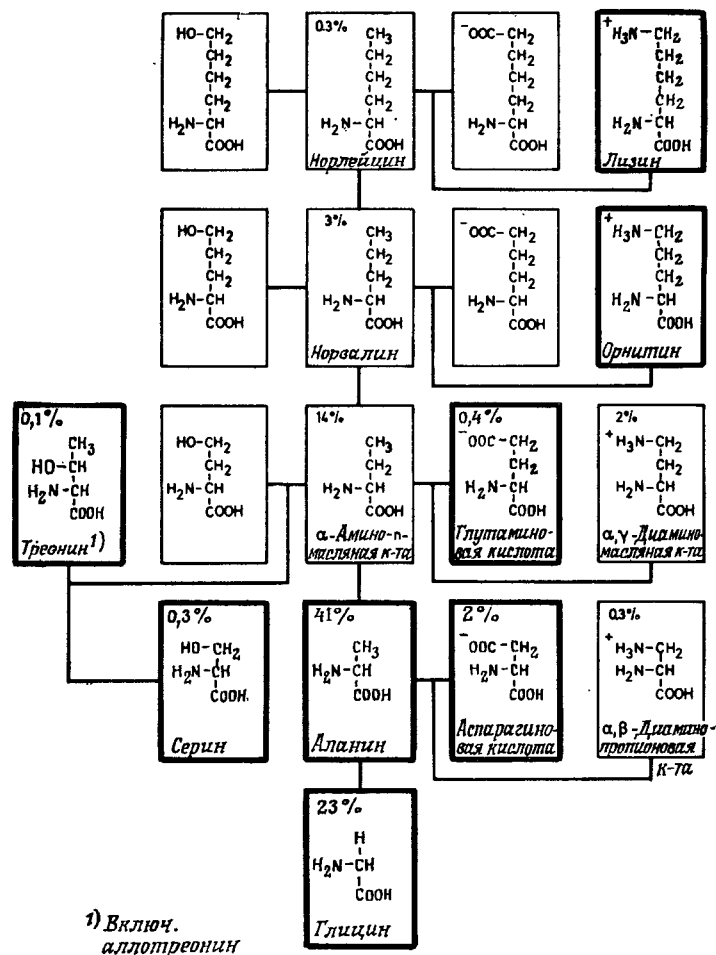
теза этих соединений в первичных условиях, дают уже их структура и состав. На рис. 51 приведена «родословная» первых 12 неполярных алифатических аминокислот, а также несколько ветвей, показывающих родственные отношения для простейших полярных боковых цепей. При рассмотрении этой схемы возникают интересные вопросы, касающиеся выбора Природой белкового алфавита.

Две простейшие аминокислоты — глицин и аланин — являются «природными». Видимо, требование гидрофобного взаимодействия легче было выполнить, добавив некоторые высшие гомологи — такие, как валин, лейцин и изолейцин. Возможно, этот выбор был случайным, а может быть, на него повлияли дискриминирующие взаимодействия с имеющимися адапторами. Среди полярных соединений мы обнаруживаем некоторые алифатические карбоновые кислоты (аспарагиновая и глутаминовая кислота), а также спирты (серин и треонин), но не соответствующие амины (α , β -диаминопропионовая кислота и α , γ -диаминамасляная кислота). Из двадцати «природных» аминокислот появляется только второй следующий гомолог (лизин), в то время как интермедиат (орнитин) представлен лишь в следовых количествах. Это может объясняться тем, что после активации второй аминогруппы происходит образование лактама или элиминация, которая обрывает полимеризацию. Более того, наличие второй аминогруппы может привести к разветвлению полипептидной цепи (хотя такой же аргумент можно привести и в отношении карбоксильных групп). Для первых функциональных компонентов наличие положительно заряженных боковых цепей вполне могло быть необязательным. Даже в воде современных морей концентрация Mg^{2+} достаточно высока (~ 50 мМ), чтобы вызвать заметное комплексообразование с карбоксильными группами. При восстановительных условиях в океанах могло быть растворено еще больше двухвалентных ионов (например, Fe^{2+}). Такие ионы металлов, связанные с карбоксильными группами и все-таки сохранившие свободные координирующие сайты, особенно



А

Рис. 51. Генеалогия первых алифатических аминокислот и не-Числа в левом верхнем углу каждого прямоугольника — это вечных условиях по Миллеру [63] (т. е. молярный выход аминокислот, перечисленных в табл. 7—2, с. 87 упомянутой но-кислотам, выделены.



Б

которые ветви для простейших полярных боковых цепей. относительные выходы соответствующих соединений в пер-данной аминокислоты, деленный на сумму выходов всех работы). Прямоугольники, соответствующие природным ами-

важны для облегчения взаимодействий между ранними белками и (отрицательно заряженными) полинуклеотидами. С этой точки зрения боковые цепи, содержащие отрицательно заряженные лиганды, кажутся более необходимыми, чем боковые цепи с положительными зарядами.

«Природные» аминокислоты, не представленные на рис. 51, имеют значительно более сложные боковые цепи, и поэтому их концентрации в первичном бульоне были сравнительно низки.

Предположения, основанные на данных о структуре и составе аминокислот, великолепно согласуются с результатами экспериментов, имитирующих предбиологический синтез указанных соединений (Миллер и др.; см. обзор в [63]). Выходы, полученные для природных аминокислот (как впрочем и для других ветвей генеалогического древа), примерно соответствуют величинам, ожидаемым из чисто химических данных (см. численные значения на рис. 51); в ходе этих экспериментов было выявлено также много других интересных деталей. Более того, эти результаты находятся в хорошем согласии с данными, полученными из анализа метеоритов [69, 70], которые отражают встречаемость аминокислот в межзвездном пространстве. Табл. 16 содержит сводку данных (взятых из работы [63]), имеющих отношение к предмету нашей дискуссии.

Первичный бульон без сомнения был очень богат глицином и аланином. В опытах Миллера эти аминокислоты образуются примерно в двадцатикратном избытке по сравнению с любой другой природной аминокислотой. Следующие два места на шкале распространенностей природных аминокислот занимают аспарагиновая кислота и валин, причем между ними и лейцином, глутаминовой кислотой, серином, изолейцином, треонином и пролином имеется большой разрыв.

Есть все основания предполагать, что соответствия между кодонами и аминокислотами в действительности возникали в порядке уменьшения распро-

страненностей последних. Если глицин и аланин по своим распространенностям далеко превосходят все другие аминокислоты, то они вполне могли быть за-

Таблица 16

Выход природных аминокислот при имитации предбиологического синтеза и содержание их в метеорите Мерчисон. В первом столбце перечислены аминокислоты содержащиеся в белках, Во втором столбце приведены типичные результаты экспериментов Миллера (из обзора [63]). Эти данные были получены, когда через метан (336 мМ) в присутствии азота и воды пропускали искровой разряд. Суммарный выход аминокислот (включая те, которые не содержатся в белках) по углероду был равен 1,9%, соответствующие выходы глицина и аланина — 0,26 и 0,71%. Аналогичные результаты были получены и в других условиях, причем в наибольшем количестве из природных аминокислот присутствовали обычно Gly, Ala, Asp и Val. Данные по содержанию аминокислот в метеорите получены Оро и др. [70] и Квенволденом и др. [69]. Во всех случаях D-изомеры составили почти точно 50%. Другие ссылки можно найти в работе [63].

Соединение	Выход, мкМ	мкг на 1 г метеорита
Глицин	440	6
Аланин	790	3
Аспарагиновая кислота	34	2
Валин	19,5	2
Лейцин	11,3	
Глутаминовая кислота	7,7	3
Серин	5,0	
Изолейцин	4,8	
Треонин ¹	1,6	
Пролин	1,5	1

¹ Включая аллотреонин.

кодированы раньше всех, сразу же после того, как сформировались химические механизмы активации.

В таком случае первыми предбиологическими полипептидами — как инструкторованными, так и неинструкторованными — были, вероятно, в основном, сополимеры Gly—Ala со случайными замещениями

другими аминокислотами, среди которых, по-видимому, встречались и такие, которые в конечном счете так и не стали кодироваться.

Соответствие между распространенностями природных аминокислот и очередностью их сопоставления первым четырем кодоном поразительно. Следует подчеркнуть, что наш выбор кодонов основан исключительно на аргументах, относящихся к структуре нуклеиновых кислот. Не только первые четыре кодона с GC-рамкой точно отвечают распространенностям соответствующих аминокислот, но и четыре следующих RNY-кодона сопоставляются именно с теми аминокислотами, которые — за исключением аспарагина — представлены в таблице Миллера со значительными выходами. Однако возникает вопрос — является ли соответствие AA_C^U аспарагину первичным или же (как подсказывает близкое сходство с кодоном лизина) этот кодон сначала отвечал одной из низших гомологичных диаминокислот, которые в таблице Миллера имеют обращенный порядок выходов по сравнению с аспарагиновой кислотой (α , γ -диаминамасляная кислота) и глутаминовой кислотой (α , β -диаминопропионовая кислота). Следует признать, что в отсутствие дополнительных данных все предположения по этому поводу могут носить только спекулятивный характер.

В этой связи важны также некоторые новые результаты, полученные из анализа аминокислотных последовательностей нуклеотид-связывающих ферментов, которые, по-видимому, существовали еще более $3 \cdot 10^9$ лет назад в доклеточных условиях [71, 72]. Эти данные позволяют предположить наличие последовательности-предшественника нуклеотид-связывающей поверхности, которая включала аминокислоты, аланин и глицин, а кроме того, изолейцин, лизин и треонин (хотя эти данные в действительности относятся к более поздней стадии доклеточной эволюции, нежели та, которая обсуждается в этой работе).

XV. Гиперциклическая организация раннего аппарата трансляции

Любая модель эволюции раннего кода и аппарата трансляции должна удовлетворять условиям, в которых тРНК-подобные адапторы и предшественники генов (или информационных РНК) для различных ферментативных факторов могли бы не только сосуществовать, но и согласованно развиваться и эволюционировать к оптимальному функционированию. В частях А и Б было показано, что такая самоорганизация требует наличия циклически замкнутых реакционных связей между всеми партнерами, если только они не могут структурно интегрироваться в одну репликативную единицу. В этом разделе мы попытаемся показать, как реалистические модели кода связаны с гиперциклической организацией и как такие системы могут эволюционировать. Очевидная проблема, связанная с гиперциклом, — это проблема его возникновения. Предпосылкой гиперциклической организации является, по-видимому, наличие в достаточном количестве всех компонентов гиперцикла. Говоря более научным языком, для возникновения гиперцикла — сети реакций высокого порядка — требуется его «нуклеация» по какому-нибудь механизму высокого порядка.

Рассмотрим для сравнения простую репликативную единицу, численность которой растет по автокаталитическому закону первого порядка. В растворе, содержащем высокоэнергетический строительный материал в определенной концентрации, для начала процесса размножения нужна лишь одна копия. Такие эксперименты проводились с фаговой РНК или с ее неинфекционными вариантами [7, 8, 32, 34, 73]. Одной матричной цепи достаточно, чтобы в течение нескольких минут произвести большую популяцию идентичных копий (см. часть А).

Гиперцикл никогда не мог бы зародиться таким способом. Отдельная матричная копия не станет размножаться, пока в наличии не будет достаточно

большого числа ее специфических каталитических партнеров. Последние в свою очередь кодируются матрицами, которые сами по себе не могли бы размножаться без помощи своих продуктов трансляции. Размножение всех матриц в системе зависит от каталитической поддержки, но число катализаторов не сможет расти, если не размножаются матрицы. Насколько велика вероятность того, что нуклеация произойдет посредством какой-нибудь случайной флуктуации? Допустим, что имеется пробирка с 1 мл раствора. Константа скорости реакции между макромолекулами, лимитируемая диффузией, имеет порядок $10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Следовательно, в растворе должно содержаться по меньшей мере 10^8 идентичных копий партнера данной каталитической реакции, чтобы началось размножение матрицы с $t_{1/2}$, равным примерно 1 сут. Очень маловероятно, чтобы согласованное функционирование нескольких партнеров могло быть результатом случайного совпадения таких гигантских флуктуаций. Конечно, не исключено, что процессы размножения различных матриц имеют смешанный порядок, т. е. автокаталитические члены первого порядка (в отсутствие ферментов — это размножение матрицы без каталитического содействия других компонент) накладываются на члены катализируемой репликации второго порядка. Тогда гиперциклическая связь станет эффективной лишь после того, как концентрации вырастут до достаточно высокого уровня. Однако система не может знать заранее, которые из многих альтернативных последовательностей, размножающихся по закону ав. катализа первого порядка, будут давать полезную информацию для катализаторов, необходимых на более поздних этапах организации.

Существует только один путь решения этой проблемы:

Гиперциклу должна предшествовать система, имеющая высокую природную распространенность, из которой он возникает постепенно, путем мутаций и отбора.

Таким предшественником может быть квазивид, представленный распределением GC-богатых последовательностей. Численность всех членов устойчивого квазивида будет расти, пока их концентрации не станут достаточно велики. Как было показано в разд. XIV, некоторые GC-богатые последовательности могут дать начало трансляции путем установления соответствия между аминокислотами и определенными антикодонами. На этом этапе продукты трансляции на самом деле еще не являются необходимыми для сохранения системы, так что трансляцию пока можно считать игрой проб и ошибок. Если, однако, один из продуктов трансляции создаст преимущество для воспроизведения своей собственной мРНК, то эта мРНК может стать доминирующей в квазивидовом распределении.

Отдельный вид РНК может создать алфавит в лучшем случае из двух аминокислот, если как плюс-, так и минус-цепи действуют как адапторы для двух комплементарных кодонов (например, GGC и GCC). Если адапторные последовательности достаточно обильны, то с некой конечной вероятностью сосуществующие мутанты будут сопоставлять аминокислоты двум или даже четырем кодоном (включая GAC и GUC для аспарагиновой кислоты и валина), причем, по-видимому, снова используются как плюс-, так и минус-цепи. Все это может произойти еще на стадии квазивида.

Такая система, однако, может эволюционировать только в том случае, если различные виды РНК будут стабилизировать друг друга с помощью своих продуктов трансляции. Обсуждение деталей кодирования, например вопроса о том, могут ли плюс- и минус-цепи данного вида РНК эволюционировать одновременно и тем самым становиться двумя адапторами для комплементарных кодонов или же плюс-цепь в качестве мРНК кодирует фактор связи, в то время как в качестве адаптора действует только минус-цепь, мы отложим до разд. XVI. Здесь же мы исследуем такую проблему: как из квазивидового

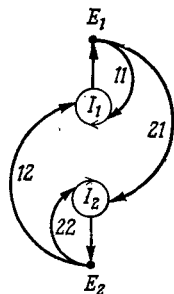


Рис. 52. Два мутантных гена I_1 и I_2 , кодирующих свои собственные репликазы E_1 и E_2 , могут создавать равноценные связи, приводящие к самоусилению [11, 22] и взаимному усилению [21, 12], благодаря своему близкому родству. Аналогичное поведение может быть свойственно репликазам современных РНК-содержащих фагов.

распределения может постепенно сформироваться гиперциклическая организация.

Рис. 52 иллюстрирует возможный путь решения этой проблемы. Допустим, что имеются два мутанта квазивида, присутствующих в достаточно высокой концентрации, плюс- и минус-цепи которых способны действовать как адапторы для (максимум) двух пар аминокислот (например, Gly/Ala и Asp/Val) и которые в то же время могут транслироваться в белок, состоящий из (максимум) четырех видов аминокислот. Если продукты трансляции обладают какой-либо каталитической функцией, благоприятствующей воспроизведению своих мРНК, то мы, вероятно, получим одну из ситуаций, представленных на рис. 52 или 53.

Обе информационные РНК, будучи близкородственными мутантами, кодируют два белка с близкими функциями. Если один из них — специфическая репликаза, то другой будет тоже репликазой, причем каждая из активностей будет усиливать как саму себя, так и вторую активность. Однако может иметь место и специфичность, потому что оба белка не обязательно должны узнавать обе последовательности одинаково хорошо, неродственные же последовательности они вообще не будут узнавать. Две «свои» последовательности имеют специфический сайт связыва-

ния для инициирования репликации. Различия в силе связывания для четырех возможных взаимодействий E_1 и E_2 с I_1 и I_2 могут быть небольшими. Однако эти различия (отмеченные на рисунках разной толщиной линий), какими бы малыми они ни были, будут иметь радикальные последствия, как видно из рассмотрения соответствующих диаграмм особых точек (табл. 17). Мы можем выделить четыре случая:

1. E_1 более благоприятствует I_1 , чем I_2 , а E_2 более благоприятствует I_2 , чем I_1 (рис. 53, А). *Следствие:* I_1 и I_2 гиперциклически усиливаются соответствующими ферментами, что ведет к сильной конкуренции. Выжить может только один из конкурентов, даже если они будут селекционно эквивалентны.

2. Как E_1 , так и E_2 более благоприятствуют I_1 , чем I_2 (рис. 53, Б).

Следствие: I_1 выходит победителем, а I_2 вымирает.

3. Как E_1 , так и E_2 более благоприятствуют I_2 , чем I_1 (рис. 53, В).

Следствие: теперь победителем является I_2 , а I_1 вымирает.

4. E_1 более благоприятствует I_2 , чем I_1 , E_2 более благоприятствует I_1 , чем I_2 (рис. 53, Г).

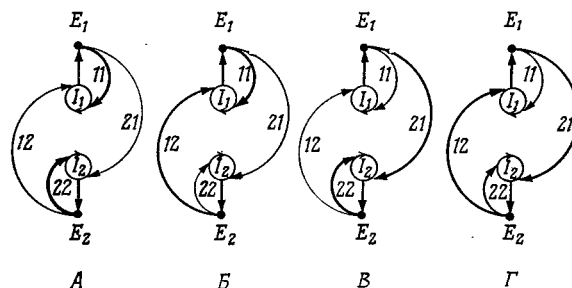


Рис. 53. Эволюционный принцип для гиперциклов иллюстрируется четырьмя возможными ситуациями, которые возникают благодаря связям между двумя мутантами, представленными на рис. 52. Толстые линии указывают, какие связи являются предпочтительными (каким бы малым ни было это предпочтение). Для устойчивости двучленного гиперцикла требуется, чтобы преобладало взаимное усиление (Г).

Таблица 17

Исследование особых точек двучленного гиперцикла, представленного на рис. 52, проводилось с использованием упрощенных кинетических уравнений:

$$\dot{x}_i = \sum_{k=1,2} k_{ik} x_i x_k - \frac{x_i}{c} \sum_{l=1,2} \sum_{m=1,2} k_{lm} x_l x_m, \\ i = 1, 2; \quad x_1 + x_2 = c.$$

Эти уравнения дают три особые точки со следующими собственными значениями:

$$\bar{x}_1 = (c, 0); \quad \omega^{(1)} = (k_{21} - k_{11}) c,$$

$$\bar{x}_2 = (0, c); \quad \omega^{(2)} = (k_{12} - k_{22}) c,$$

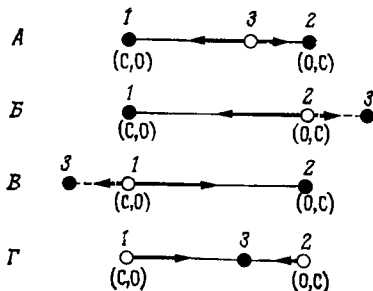
$$\bar{x}_3 = (k_{22} - k_{12}, k_{11} - k_{21}) \frac{c}{k_{11} - k_{21} + k_{22} - k_{12}};$$

$$\omega^{(3)} = \frac{(k_{11} - k_{21})(k_{22} - k_{12})}{k_{11} - k_{21} + k_{22} - k_{12}} c.$$

Можно выделить четыре случая:

- а) $k_{11} > k_{21}; \quad k_{22} > k_{12}$ — конкуренция между I_1 и I_2 ;
- б) $k_{11} > k_{21}; \quad k_{22} < k_{12}$ — отбор I_1 ;
- в) $k_{11} < k_{21}; \quad k_{22} > k_{12}$ — отбор I_2 ;
- г) $k_{11} < k_{21}; \quad k_{22} < k_{12}$ — гиперциклическая стабилизация I_1 и I_2 .

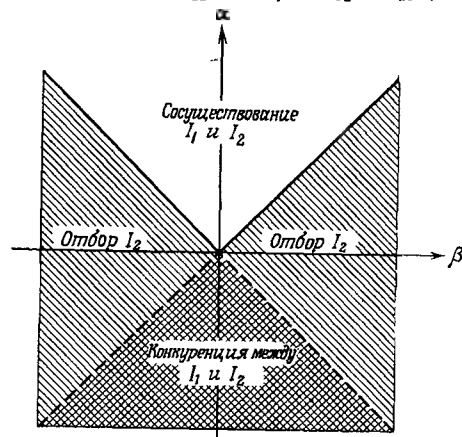
Диаграммы особых точек для этих четырех случаев (см. также часть Б):



Продолжение табл. 17

Единое представление можно получить, если ввести координаты

$$\alpha = k_{12} + k_{21} - k_{11} - k_{22} \quad \text{и} \quad \beta = k_{12} - k_{21} + k_{11} - k_{22}.$$

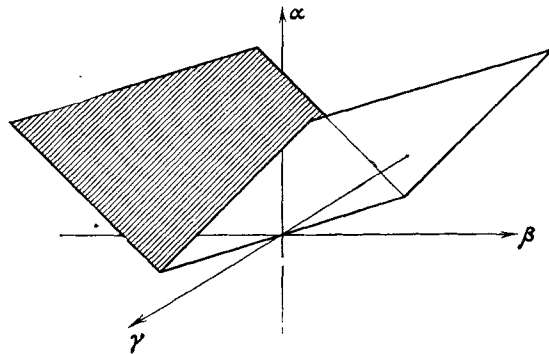


Если в кинетические уравнения кроме члена второго порядка ввести линейный автокаталитический член (при этом функция роста принимает следующий вид: $\Gamma_i = k_i x_i + \sum_{j=1,2} k_{ij} x_i x_j$), то область устойчивого гиперциклического сосуществования двух видов I_1 и I_2 будет представлять собой полупространство над согнутым листом, координаты которого в трехмерном пространстве параметров будут следующие:

$$\alpha = k_{12} + k_{21} - k_{11} - k_{22},$$

$$\beta = k_{12} - k_{21} + k_{11} - k_{22},$$

$$\gamma = \frac{2}{c} (k_1 - k_2).$$



Следствие: имеет место взаимная гиперциклическая стабилизация I_1 и I_2 .

Важно отметить, что для такого поведения достаточно малых различий в силе связывания. Поэтому интересно знать, что будет в том случае, когда E_1 и E_2 ведут себя совершенно одинаково в отношении I_1 и I_2 . Здесь мы имеем полную беспристрастность, независимо от того, насколько различаются численности популяций x_i или y_i . I_1 или I_2 могут вымереть вследствие флуктуационной катастрофы, поскольку теперь нет взаимной стабилизации, как это было в случае 4. С другой стороны, флуктуации не усиливаются, и если численности популяций достаточно велики, то флуктуационная катастрофа практически никогда не произойдет. Совсем другим в этом отношении оказывается случай 1. Здесь система будет находиться в динамически сбалансированном состоянии только при условии строго одинаковых численностей популяций I_1 , I_2 , E_1 , E_2 . Небольшая флуктуация может нарушить равновесие и затем из-за самоусиления неизбежно приведет к отбору одного из двух видов. То же самое справедливо для любого ансамбля, в котором каждая мРНК благоприятствует только своей собственной репликазе (см. рис. 47). Чтобы навязать сосуществование, недостаточно связи, происходящей от общей функции трансляции, — все репликазы могут функционировать одновременно в качестве активирующих ферментов (используя свои сайты узнавания РНК). Как и в системе, показанной на рис. 45, здесь будет только один выживший, после чего трансляционный аппарат разрушится.

Точные условия образования гиперцикла выведены в табл. 17. Рисунки дают ясное представление об области устойчивости в пространстве обобщенных координат, зависящих от кинетических параметров.

Итак, мы получили эволюционный принцип для гиперциклов. Этот вид организации может возникнуть из отдельного квазивидового распределения, как только разовьются средства реакционной связи. Предпосылки сосуществования предшественников могут выполняться, как правило, только для близко-

родственных мутантов. Таким образом, возникновение гиперциклов требует предсуществования молекулярной дарвиновской системы, но ведет к совершенно новым последствиям. Этот эволюционный принцип работает даже при очень малых различиях в кинетических параметрах, и поэтому характеризуется чувствительностью к малым изменениям, вызванным мутациями. Если имеется квазивидовое распределение с эволюционирующими взаимодействиями между компонентами, то независимо от того, насколько слабы эти взаимодействия, гиперциклическая

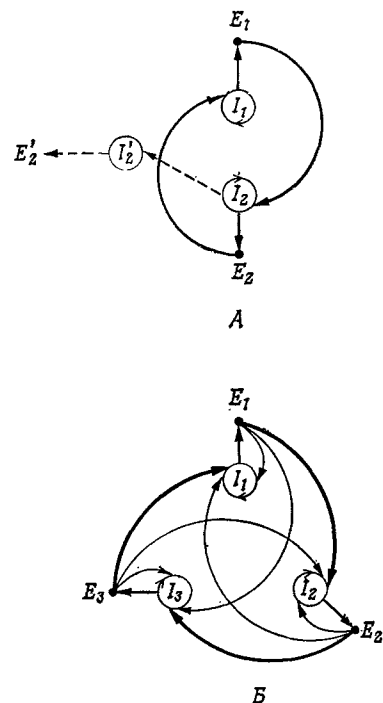


Рис. 54. Обобщение эволюционного принципа для гиперциклов. Связи должны удовлетворять критериям, полученным в табл. 17 и 18, т. е. взаимное усиление должно превалировать над самоусилением (см. толстые линии). А. Появляется I_2' — мутант I_2 . Б. Мутант (теперь I_3) включается в гиперцикл.

Таблица 18

Обобщение эволюционного принципа для гиперциклов объясняется на примере перехода от двучленной системы к трехчленной (рис. 54).

Общие кинетические уравнения имеют тот же вид, что и уравнения, приведенные в табл. 17. Введение третьего члена I_3 (например, мутанта I_2) в двучленный гиперцикл, который был сначала устойчив, часто ведет к тому, что ранее устойчивая особая точка превращается в седловую. Это проявляется яснее всего, если допустить наличие циклической симметрии. При этом обозначения упрощаются

$$k_{11} = k_{22} = k_{33} = k_D; \quad k_{13} = k_{21} = k_{32} = k_+; \quad k_{12} = k_{23} = k_{31} = k_-$$

и получается следующая матрица кинетических коэффициентов:

$$K = \begin{vmatrix} k_D & k_- & k_+ \\ k_+ & k_D & k_- \\ k_- & k_+ & k_D \end{vmatrix}.$$

Особые точки и собственные значения таковы:

Вершины:

$$\bar{x}_1 = (c, 0, 0); \quad \omega_1^{(1)} = (k_- - k_D)c, \quad \omega_2^{(1)} = (k_+ - k_D)c;$$

$\bar{x}_2, \bar{x}_3$ — аналогично.

Ребра:

$$\bar{x}_4 = (0, k_D - k_-, k_D - k_+) \frac{c}{2k_D - k_+ - k_-};$$

$$\omega_1^{(4)} = \frac{k_- (k_D - k_-) + k_+ (k_D - k_+) + k_+ k_- - k_D^2}{2k_D - k_+ - k_-} c;$$

$$\omega_2^{(4)} = \frac{(k_D - k_+)(k_D - k_-)}{2k_D - k_+ - k_-} c.$$

$\bar{x}_5, \bar{x}_6$ — аналогично.

Внутренняя особая точка:

$$\bar{x}_7 = \left(\frac{c}{3}, \frac{c}{3}, \frac{c}{3} \right),$$

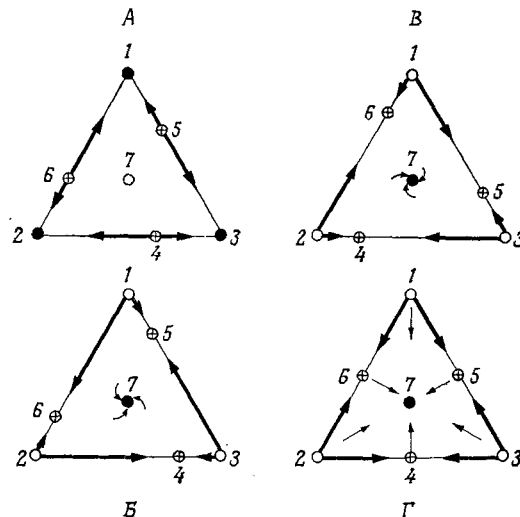
$$\omega_{1,2}^{(7)} = \{2k_D - k_+ - k_- \pm i\sqrt{3}(k_+ - k_-)\} \frac{c}{6}.$$

Продолжение табл. 18

Снова особый интерес представляют четыре случая:

- а) $k_D > k_+, k_-$,
- б) $k_+ > k_- > k_D$,
- в) $k_- > k_+ > k_D$,
- г) $k_+ = k_- > k_D$,

которым соответствуют следующие диаграммы особых точек:



Большая величина диагональных членов ($k_D \gg k_+, k_-$) ведет к конкуренции — диаграмма А. В противном случае, т. е. для больших недиагональных элементов матрицы K , данные три вида проявляют кооперативное поведение. Направление вращения вокруг спирального стока в центре симплекса определяется большей из двух констант k_+ и k_- . Когда $k_+ = k_-$, вращательная компонента отсутствует, и центральная особая точка является фокусом.

Пример, рассмотренный в этой таблице, является хорошей иллюстрацией усложнения гиперциклов в ходе эволюции. В отсутствие упрощающих предположений относительно констант скоростей анализ становится крайне сложным. Более детальное рассмотрение можно найти в работе [98], где дано обобщение на случай произвольной размерности.

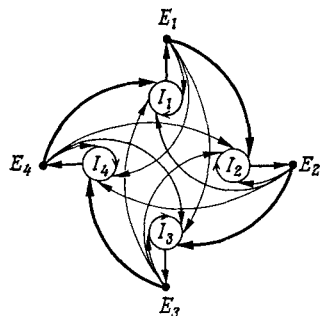


Рис. 55. «Реалистический» четырехчленный гиперцикл. Четыре информационные РНК $I_1 - I_4$ (мутанты одного общего предшественника) служат для кодирования четырех репликаз $E_1 - E_4$, которые выполняют одинаковую функцию, но немного различаются по специфичности. Минус-цепи $I_1 - I_4$ могут одновременно служить в качестве адапторов аминокислот.

организация неизбежно возникает, раз уж такие взаимодействия появились.

Гиперцикл также будет неизбежно развиваться в сторону усложнения из-за мутаций (рис. 54, 55). Эволюционный принцип может быть обобщен по индукции таким образом, чтобы он был применим к любому n -членному гиперциклу. Тогда мутант I' может либо заменить I , либо вымереть, либо увеличить гиперцикл до $(n + 1)$ -членного размера (см. XVI. 10). Можно получить и более общие эволюционные критерии, как указано в табл. 18.

XVI. Десять вопросов, касающихся наших самых ранних молекулярных предков и тех следов, которые они оставили в биосинтетическом аппарате современных клеток

XVI.1. Один РНК-предшественник?

Этот вопрос касается сложности тех молекул, которые первыми начали воспроизводимо функционировать. Полинуклеотид из 100 остатков соответствует

сложности около 10^{60} альтернативных последовательностей. Если по соображениям стабильности мы ограничимся только сополимерами GC-типа (с включениями AU), то у нас останется еще 10^{30} возможных вариантов. Необходимой предпосылкой отбора одной или нескольких определенных последовательностей является точное самовоспроизведение. Оно неизбежно будет вести к дарвиновскому поведению с отбором одного квазивида. Отбор продуктов определяется просто их оптимальной селективной эффективностью, но структура продуктов зависит от исторического пути развития, который во многом определяется самокопированием олигонуклеотидных паттернов меньших размеров.

XVI.2. Что означает селективное преимущество для молекулы?

Селективная ценность определяется как оптимальная комбинация структурной стабильности и эффективности точной репликации. Она может быть выражена количественно через физические свойства молекулы в данной среде. Необходимым условием структурной стабильности, устойчивости к гидролизу и развития кооперативных свойств было увеличение длины молекулы. Небольшие олигонуклеотиды не могут укладываться с образованием стабильных структур и поэтому легко гидролизуются. Далее, они не обладают в достаточной степени способностью к комплексообразованию, чтобы обеспечить правильное копирование или трансляцию. Длина, с другой стороны, лимитируется скоростью репликации и точностью копирования. Было показано, что свойства GC-богатых последовательностей благоприятны для образования стабильных копий довольно большой длины. Сравнимы ли эти длины с размерами современных молекул тРНК, остается неясным. В молекулах тРНК была обнаружена гомология последовательностей [74], которая указывает на определенную степень самокопирования внутренних областей. Это самокопирование вполне могло произойти еще до того, как появилось

кодирование. Для возникновения трансляции требуются сильные взаимодействия между адапторами и информационными РНК, а эти взаимодействия не могут обеспечиваться молекулами небольшой длины.

Как только в результате появления трансляции система начинает воспроизводимо функционировать, селективная ценность достигает нового уровня. Тем не менее для каждой данной мРНК она должна выражаться через структурную стабильность и эффективность правильного воспроизведения. Однако теперь эти свойства зависят также от качества (и концентрации) продуктов трансляции. Поэтому специфическая связь, необходимая для гиперциклической организации, необходима также для любой системы, в которой продукты трансляции должны оцениваться при отборе и посредством этого эволюционировать. Такая связь имеет каталитическую или защитную природу.

XVI.3. Почему нужна гиперциклическая организация отдельных мутантных генов, а не один постоянно растущий геном?

Ответ на этот вопрос в основном был уже дан в части А. Для очень примитивного аппарата трансляции необходимо такое количество информации, какое соответствует геному современных РНК-содержащих фагов (или даже превосходит его). Информация фагового генома может сохраняться лишь с помощью фагоспецифического ферментативного комплекса, а извлечение этой информации основано на эффективности полного аппарата трансляции, предоставляемого клеткой-хозяином. Если согласиться с ответами, данными на первый и второй вопросы, то информация, необходимая для зарождения трансляции, должна создаваться на основе кооперации между несколькими мутантами — членами квазивидового распределения, а не просто в результате удлинения одной последовательности, для которой сначала не существовало бы никакого давления отбора.

Гиперциклическая стабилизация нескольких сосуществующих мутантов эквивалентна эволюции через дубликацию генов. Первоначально мутанты возникали как отдельные цепи, а не как ковалентно связанные дуплексы. Ограничения точности не допустили бы такого увеличения длины. Более того, вероятность получить необходимую комбинацию мутантов в одной цепи очень мала. Последовательности, состоящей из 100 остатков G и C, соответствует

100 мутантов с одной ошибкой,

4950 мутантов с двумя ошибками,

161 700 мутантов с тремя ошибками и т. д., т. е.

$$N_k = \binom{100}{k} \text{ мутантов с } k \text{ ошибками.}$$

Число цепей, содержащих n мутантных генов, отличающихся друг от друга в k определенных положениях (это различие может быть необходимой предпосылкой функционирования), равно

$$\binom{N_k + n - 1}{n} \approx \frac{N_k^n}{n!} \quad (\text{для } n \ll N_k),$$

что в случае $n = 4$, и $k = 3$ дает $3 \cdot 10^{19}$ альтернативных последовательностей. При наличии даже таких малых отклонений в реплицировавшихся генах вероятность найти копию с благоприятной комбинацией в одной гигантской цепи будет почти нулевой для любой популяции разумных размеров. Однако каждый из изолированных мутантных генов, содержащих три замещения, будет представлен в любой макроскопической популяции в достаточно большом количестве.

Наконец, не менее важно, что транспортные РНК — адапторы трансляции — во всяком случае должны были существовать в виде отдельных цепей. Эволюция объединенного генома потребовала бы с самого начала сложной регуляции на уровне транскрипции.

Естественный источник изолированных цепей РНК — это квазивидовое распределение. Все последовательности были сходны друг с другом, и таким же сходством, должно быть, обладали продукты их

трансляции. Как только один продукт трансляции приводил к возникновению фактора связи, эта функция появлялась и у всех других продуктов. В результате могла возникнуть и циклическая связь, необходимая для гиперциклической организации. Можно даже сказать, что гиперциклическая организация самым естественным образом вытекает из любой реалистической модели примитивной трансляции.

Дает ли современная организация генома клеток прокариот какие-либо указания на свою первоначальную структуру? Современные гены, конечно, гораздо больше примитивных информационных РНК. Удлинение генов, так же как и дупликация, давало преимущество всякий раз, когда постоянно растущая точность ферментативного аппарата допускала это. Продукты трансляции становились более сложными, создавая предпосылки для эволюции по пути создания более тонких полиферментных механизмов, использующих дифференцированные ферменты, которые произошли от общего предшественника. В примитивных системах отсутствовали механизмы рекомбинации, используемые клетками в настоящее время. Поэтому современная структура прокариотического генома могла сформироваться в результате удлинения изолированных генов, их дупликации и трипликации с образованием оперонов и их последующего отображения на ДНК, которая может использовать более совершенные средства воспроизведения, приводящие к образованию объединенного генома. Размеры современных оперонов хорошо соответствуют тем размерам, с которыми может работать совершенная РНК-репликаза (1000—10 000 нуклеотидов).

XVI.4. Необходимы ли при старте тРНК?

Этот вопрос можно сформулировать по-другому: «А почему бы адапторам не быть малыми олигонуклеотидами?»

Адапторы без информационных РНК бессмысленны. Короткие нуклеотидные последовательности не могут функционировать в качестве информационных

РНК. Декапептиды эквивалентны уже почти половине молекулы тРНК. Далее, короткие олигонуклеотиды могут быть нестабильны, так как они лишены третичной структуры. Простейшая симметричная структура, т. е. отдельная петля, стабилизированная четырьмя или пятью парами оснований, требует целых пятнадцати нуклеотидов. Бесферментное специфическое распознавание аминокислот, в котором участвуют одновременно антикодоновая петля и 3'-конец адаптора, возможно только при наличии более протяженных структур. То же самое верно для взаимодействий между двумя соседними адапторами, которые необходимы для стабилизации комплекса мРНК — пептидил-тРНК или для конформационного изменения (например, HF→fh), которое может облегчить перемещение растущей пептидной цепи вдоль информационной РНК. Маас и др. [99] недавно сообщили о таком конформационном изменении в антикодоновой петле тРНК, которое они зарегистрировали, наблюдая изменение флуоресценции основания У. Для фрагмента антикодоновой петли (т. е. для декануклеотида с последовательностью антикодоновой петли) этот эффект, по-видимому, отсутствует. Все это позволяет думать, что недостаточно длинные последовательности РНК не могут функционировать в качестве адапторов.

Тогда можно задать вопрос: «Что отличает адаптор от информационной РНК?» Их минимальная длина должна быть примерно одинаковой. Обе они должны иметь специфическую складчатую структуру, которая создает предпосылки воспроизводимого узнавания их факторами связи.

Поскольку каждая тРНК и каждая мРНК нуждаются в факторе связи (например, в репликазе), благоприятствующем их селекционной стабилизации, то двойные функции РНК-последовательностей совершенно необходимы. Итак, плюс- и минус-цепи данной РНК-последовательности могут использоваться совместно как информационная РНК и как адаптор.

XVI.5. Дают ли современные тРНК

какие-либо указания на свое происхождение

Структурное сходство может быть либо следствием адаптации для достижения общей цели, либо указывать на происхождение от общего предка. Современные тРНК имеют много структурных соответствий [75]. Позволяют ли эти аналогии сделать вывод о том, что все тРНК произошли от общего предка? В соответствии с анализом Джукса [76], на этот вопрос можно ответить осторожным «да». Почему следует проявлять осторожность, можно показать на примере. Одна особенность, характерная для всех изученных до сих пор прокариотических и эукариотических тРНК,— это наличие последовательности ТфСГ в так называемой Т-петле — общем сайте узнавания при рибосомном контроле. Недавние исследования метанобразующих бактерий [77] показали, что у этих микроорганизмов, считающихся «наиболее древними ветвями из всех, которые встретились до сих пор в генеалогии бактерий», указанная последовательность отсутствует, а вместо нее у одной группы имеется последовательность ффСГ, а у другой — УфСГ. Хотя эти данные не ставят под сомнение, а наоборот, подчеркивают тесные эволюционные связи данного класса микроорганизмов с другими прокариотами, они определенно показывают, что общие свойства могут согласованно приобретаться целыми классами. Это особенно характерно для тех молекул, которые производятся общим аппаратом, например рибосомой — местом синтеза всех белковых молекул.

Рис. 56 показывает соответствие последовательностей для четырех тРНК из *E. coli*, которые, как мы считаем, являются современными представителями первичных кодоновых адапторов. К сожалению, в нашем распоряжении не было последовательности алаин-специфичной тРНК для кодона GCC. Если сравнить этот вид тРНК, имеющей антикодон ^{54}UGC , с соответствующей тРНК для валина с антикодоном ^{54}UAC , то мы обнаружим большее сходство с последней тРНК, чем той, которая изображена на ри-

```

      5      10      15      20      25      30      35      40
GCGGGAAUAGCUCAGDDGGD AGAGCACGACCUUGCCAAGG
GGGGGCAUAGCUCAGCDGGG AGAGCGCCUGCUUUGCACGC
GGAGCGGSAGUUCAGDCGGDD AGAAUACCUGCCUGU CACGC
GCGUCCGSAGCUCAGDDGGDDAGAGCACCACCUUGACAUGG

```

```

      45      50      55      60      65      70      75
UCGGGGUCGCGAGTQCGAGUCUGGUUCCCGCUCCA
AGGAGGUCUGCGGTQCGAUC CCGCGCGCUCACCA
AGGGGGUCGCGGGTQCGAGU CCGGQCCGUUCCGCCA
UGGGGGUCGUGGTQCGAGUCCACUCGGACGCACCA

```

Рис. 56. Сравнение последовательностей тРНК для Gly, Ala, Asp и Val. К сожалению, последовательность тРНК^{Ala}, соответствующая кодону GCC, пока неизвестна. Возможно, сходство между тРНК для Gly и Ala было бы еще больше в случае правильной последовательности, которая соответствует антикодону GCC (о том, что это так, можно судить на основании сходства между двумя последовательностями для Ala и Val, которые относятся к антикодонам *UGC и *UAC соответственно). Эти последовательности показывают, что спаренные области состоят в основном из GC-пар и что близкое сходство говорит о родстве между Gly/Ala и Asp/Val (см. S в положении 8 для Asp и Val вместо U для Gly и Ala или вставку D между положениями 20 и 21 для Asp и Val). A — аденозин, *A = 2MA — N(2)-метиладенозин, C — цитидин, D — 5,6-дигидроуридин, G — гуанозин, *G = 7MG — N(7)-метилгуанозин, Q = Ψ — псевдоуридин, S — тиюридин, T — рибозилтимин, U — уридин, *U = 5AU — 5-оксацетилуридин.

сунке (совпадают 57, а не 54 положения). Следовательно, правильная тРНК^{Ala} с антикодоном GGC может иметь не 44, а большее число совпадений с приведенной на рисунке глициновой тРНК. Если не принимать во внимание этот «физический недостаток», то можно сделать вывод, что 1) все приведенные последовательности совпадают в более чем в половине положений (33 совпадения, если включить «неправильный» Ala, или 41 совпадение для Gly, Asp и Val); 2) подгруппа Gly/Ala отличается несколькими особенностями от подгруппы Asp/Val (тиоуридин «S» вместо U в положении 8, вставка 5,6-дигидро-U между положениями 20 и 21; 3) все приведенные последовательности имеют явный избыток G и C по сравнению с A и U (или их производными), особенно в двухцепочечных участках.

Далее, сравнение с последовательностями других тРНК показывает, что эти особенности — хотя они определенно не редки и для большинства других тРНК — особенно сильно выражены для данной группы. Сходство так же велико, как и для разных адапторов одной и той же аминокислоты в одном и том же организме.

Один факт особенно красноречив. Если сравнить последовательности двух адапторов, имеющих комплементарные антикодоны (например, для Asp и Val), то совпадение между обеими плюс-цепями тРНК будет гораздо более полным, чем между одной плюс-цепью (если читать от 3' к 5') и другой минус-цепью (если читать от 5' к 3'). Действительно, если сравнить таким образом плюс- и минус-цепи одной и той же тРНК, то соответствие окажется лучшим. Эти соответствия являются выражением замечательной внутренней симметрии тРНК, при которой антикодон располагается почти точно в середине последовательности и тем самым образуется симметричная двумерная структура. Мы можем считать это свойство указанием на то, что тРНК возникла очень рано как независимая репликативная единица. Требование того, чтобы плюс- и минус-цепи имели сходную структуру, важно, лишь если они представляют собой независимые репликативные единицы, а не интегрированы структурно с образованием длинной геномной последовательности, как это имеет место теперь. Такая же ситуация характерна и для фаговых РНК или их вариантов, которые размножаются в виде отдельных репликативных единиц [78].

С другой стороны, адаптация тРНК к общему аппарату вызвала, вероятно, общие отклонения от необходимой вначале симметрии. Тот факт, что зеркальные копии плюс- и минус-цепей одной и той же тРНК обнаруживают больше симметричного сходства, чем зеркальные копии плюс- и минус-цепей тРНК с комплементарными антикодонами, позволяет думать, что обе тРНК эволюционно развились как мутанты одной и той же цепи, а не двух комплементарных цепей. Тогда можно сделать вывод, что

современные адапторы для кодонов GGC(Gly), GCC(Ala), GAC(Asp) и GUC(Val) возникли из одного квазивида как мутанты с одной ошибкой, происходящие от общего предка. Однако исходной симметрии было недостаточно (а почему ее должно быть достаточно?) для того, чтобы адапторные функции могли возникнуть у плюс- и минус-цепей данной РНК.

XVI.6. Как в информационной РНК могли возникнуть кодонные паттерны без запятых?

Первые мРНК были, вероятно, идентичны первым адапторам (или их комплементарным цепям). Действительно, функции адаптора и мРНК предполагают структурное соответствие. Каким бы ни был кодонный паттерн в последовательности мРНК, он должен иметь свою комплементарную реализацию в адапторе. Для примитивных систем такое требование легче всего выполнить, используя общий структурный паттерн для обоих типов молекул: чтобы первые адапторы были минус-цепями первых мРНК (если считать, что плюс-цепью по определению всегда является мРНК) и чтобы определенная симметрия структуры позволяла и плюс- и минус-цепям узнаваться одной и той же репликазой.

Первые длинные молекулы РНК были обогащены G и C, что является следствием отбора, основанного на критериях структурной стабильности и точности копирования. Молекулы с общим кодонным паттерном — таким, как GGC/GCC — требуют инструкции в виде заправки (например, могут использоваться катализаторы или имеющиеся открытые петли РНК) с последующей внутренней дубликацией. Это неизбежно приведет к образованию структур, содержащих по меньшей мере два кодонных паттерна с внутренней комплементарностью, например 5'GGC3' и 3'CCG5'.

Существует хороший пример, показывающий эффективность дубликации внутреннего паттерна при синтезе *de novo* и усилении последовательностей РНК фаговыми репликазами. Если Q_{β} -репликазу лишить всяких матриц, то она начинает «связывать» друг с

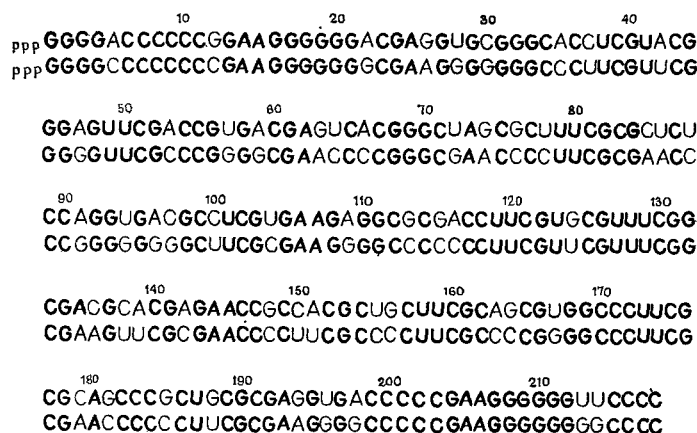


Рис. 57. Сопоставление последовательности мида-варианта Q_{β} (по Спигелману и др.) с искусственной последовательностью, состоящей из блоков CCC(C) и UUCG и из комплементарных блоков GGG(G) и CGAA. Совпадение в 169 положениях из 218 позволяет предположить, что мида-вариант — это продукт, образованный *de novo* ферментом Q_{β} -репликазой, которая имеет сайты узнавания для CCC(C) и UUCG (EF Tu). Кинетика синтеза *de novo* показывает, что в ферментативных сайтах узнавания образуется тетрамер, после чего происходит какое-то внутреннее самокопирование со случайными замещениями. Этот конкретный мида-вариант обычно выигрывает конкуренцию со всеми имеющимися последовательностями и поэтому является, вероятно, наиболее эффективной матрицей. Данный пример показывает, как в процессах примитивного копирования могут возникать однородные паттерны.

другом свои собственные затравки, которые она затем дублирует и избирательно усиливает, пока наконец не образуется однородная макроскопическая популяция последовательностей РНК с длиной несколько сотен нуклеотидов. В других условиях среды получают другие (но тоже однородные) популяции последовательностей [8]. Спигелман, Миллз и их сотрудники определили последовательности нескольких таких «мида-вариантов», которые всегда содержат специфический сайт узнавания для Q_{β} -репликазы [78]. Последующие эксперименты пролили свет на механизм этого синтеза *de novo*, показав, что небольшие

фрагменты, соответствующие последовательностям, которые узнаются ферментом, синтезируются как затравки, а затем внутренние дублируются и избирательно усиливаются. Более ранние исследования [22] показали, что фермент может узнавать, в частности, последовательности CCC(C) и UUCG. UUCG соответствует последовательности T ψ CG, общей для всех тРНК и специфически взаимодействующей, как известно, с рибосомным фактором элонгации EF Tu, который является субъединицей комплекса Q_{β} -репликазы. Сопоставление мида-варианта с последовательностью, состоящей исключительно из двух упомянутых олигонуклеотидов и комплементарных им GGG(G) и CGAA, выявляет совпадение в более чем 75% положений, что говорит об эффективности внутреннего копирования последовательностей-затравок (рис. 57).

Аналогичные соображения можно высказать и о первичных механизмах образования однородных паттернов. Если среди многих паттернов появился 5'GGC/5'GCC и, возможно, также 5'GAC/5'GUC, то эти паттерны в информационной РНК могли породить воспроизводимую трансляцию по механизму Крика и др. [3] и приобрести способность селективно усиливаться с помощью своих воспроизводимых продуктов трансляции.

XVI.7. Какими были первые функционально активные белки?

Простейший белок мог быть гомополипептидом, например полиглицином. Имел ли он какую-нибудь каталитическую активность? На этот вопрос могут и должны дать ответ эксперименты. Гетерогенные последовательности с достаточно большим числом остатков — скажем, 15—30 — способны к образованию β -слоя, имеющего активный центр, в котором концевая карбоксильная группа фиксирована в определенном положении вблизи концевой аминокислоты (рис. 58). Расстояние между ними варьирует с длиной цепи, так как в β -слое антипараллельные цепи закручены [79]. Концевая аминокислота имеет pK около 8, следовательно, каталитический центр

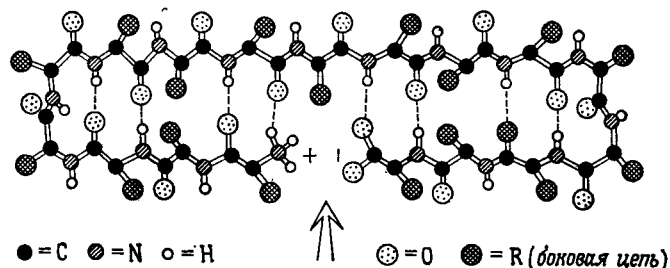


Рис. 58. Простой предшественник фермента изображен в виде β -структуры, состоящей из 15–25 аминокислот (для образования которой необходима мРНК длиной 45–75 нуклеотидов). В активный центр входит концевая аминокислота, которая является очень эффективным донором протонов ($pK \sim 8$), концевая карбоксильная группа, которая служит акцептором протонов, и каталитически активная боковая цепь (например, Asp или Ser). Можно построить много альтернативных структур, но лишь в некоторых из них цепи будут закручены в спираль именно с тем шагом, который необходим для образования эффективного активного центра.

содержит по меньшей мере эффективную протонную донорно-акцепторную систему. Образованию β -структур благоприятствует чередование остатков Gly—Ala. Однако полипептиды, состоящие исключительно из остатков Gly и Ala, плохо растворимы, поэтому они могут присутствовать в ощутимых количествах лишь на поверхностях раздела.

Строение β -слоев изучали Чоу и Фасман [80], которые проанализировали рентгеноструктурные данные для 29 белков и выявили 459 β -изгибов. В числе трех остатков, чаще всего встречающихся в области β -изгиба во всех его четырех положениях, находятся Gly и Asp, тогда как в участках, расположенных за β -изгибом, преобладают гидрофобные остатки.

Важной предпосылкой каталитической активности является определенное пространственное расположение концевых групп. Для стабилизации воспроизводимого складывания может оказаться необходимым использование двух или более видов аминокислот. Давно известно, что β -слои являются важными элементами белковой структуры. Согласно Левитту

[81], существует весьма общий принцип стабилизации с их помощью активной конформации белков.

Большая распространенность глицина и аланина могла в основном определить характер первых белков, но для обеспечения растворимости более длинных последовательностей были необходимы полярные боковые цепи. Наличие четырех видов аминокислот привело бы, конечно, к гораздо большей структурной гибкости. Если следующими двумя кандидатами были аспарагиновая кислота и валин, то могли образоваться глобулярные структуры, стабилизируемые гидрофобными взаимодействиями боковых цепей валина и аланина и сольбилизируемые карбоксильными боковыми цепями аспарагиновой кислоты. Этот остаток создает условия для образования специфических каталитических центров с участием двухвалентных ионов металлов.

Нашему воображению слишком трудно охватить колоссальное многообразие всех возможностей. В настоящее время проводятся эксперименты, цель которых состоит в исследовании различных структур в отношении их эффективности в дискриминации различных последовательностей РНК и их структурных особенностей. Результаты, полученные с рибонуклеазами [82], стимулируют поиски «минимальной структуры», способной специфически узнавать определенные последовательности РНК.

XVI.8. Необходимы ли при старте синтетазы?

В трехмерной структуре современных тРНК (см. часть А, рис. 14) антикодоновая петля фиксирована на значительном расстоянии от аминокислотного сайта. Такая структура адаптирована к функциональным потребностям современных молекул тРНК, которые определяются рибосомами и структурой синтетаз. С другой стороны, известно, что тРНК может совершать конформационные переходы, которые существенно изменяют ее форму и размеры. Риглер и др. [83] флуоресцентными методами исследовали времена жизни конформационных состояний, а также

времена вращательной релаксации и сделали вывод о существовании по меньшей мере трех конформационных состояний, быстро переходящих друг в друга. Аналогичные результаты получены Олсоном и др. [84], которые использовали методы, основанные на рассеянии лазерного излучения. Заселенность различных конформационных состояний сильно зависит от концентрации ионов магния. Важно отметить, что в условиях, которые соответствуют морской воде (~ 50 мМ Mg^{2+}), присутствует конформер, отличающийся от L-формы, обнаруженной при кристаллографических исследованиях, — по своей форме он гораздо ближе к цилиндру.

Все сказанное самым прямым образом связано с поставленным вопросом. Первичные ферменты состояли из весьма ограниченного числа аминокислотных остатков и поэтому не могли быть очень большими глобулярными структурами. Для того чтобы гарантировать однозначное соответствие аминокислоты антикодону, либо должны были существовать такие совершенные ферменты, как современные аминоксилсинтетазы, либо тРНК должна была иметь такую структуру, чтобы осуществлялся гораздо более тесный контакт между аминокислотным и антикодоновым сайтами, чем в случае L-формы, с тем чтобы можно было одновременно контролировать оба сайта. В противном случае высокий темп мутаций на ранних этапах эволюции очень скоро нарушил бы любое однозначное случайное соответствие между двумя этими сайтами. С другой стороны, конформационный переход все-таки необходим, потому что механизм образования пептидной связи (см. рис. 48) требует достаточного пространственного разделения мРНК и растущей пептидной цепи. Данные, о которых шла речь, вызывают желание поразмыслить о таких возможностях. С другой стороны, при наличии структур типа изображенной на рис. 49, B кодирование первых аминокислот могло бы осуществляться даже без помощи ферментов. Структура самой тРНК заведомо достаточно сложна, чтобы стало возможным специфическое узнавание. Было отмечено [85], что четвер-

тое основание от 3'-конца (т. е. основание, следующее за 3'АСС) имеет какое-то отношение к антикодону. Первоначальные предположения об однозначной корреляции для всех тРНК в конечном счете не оправдались. Однако такая корреляция могла играть ключевую роль в первичных механизмах специфического распознавания аминокислот транспортными РНК. По имеющимся данным для *E. coli* и фага Т4, в положении, которое следует за 3'АСС, находятся такие нуклеотиды: U для Gly, A для Ala, G для Asp и A для Val. Для первичных адапторов было, несомненно, важным обеспечение однозначного соответствия с помощью дискриминирующих сайтов — свойство, которое могло быть частично утеряно в ходе эволюции. Это, конечно, чисто спекулятивные рассуждения, которые требуют экспериментальной проверки.

Вывод. Возможно, синтетазы не были необходимы на самых ранних этапах, а транспортные РНК в конечном счете оказались неудачной попыткой Природы создать ферменты из нуклеиновых кислот. Более эффективное распознавание могло эволюционно развиться из факторов связи, которые были предназначены для специфического узнавания тРНК-подобных структур.

XVI.9. Какими были первые ферменты?

Если синтетазы в действительности не являются необходимыми для зарождения трансляции (а это большое «если!»), то в качестве единственного абсолютного первичного условия согласованной эволюции трансляции у нас остаются только факторы связи — вероятно, репликазы. С помощью такой функции селективное преимущество, заключенное в продукте трансляции, может быть наиболее эффективно использовано для обратной связи с мРНК. Следовательно, специфические репликазы (которые все принадлежат к одному классу сходных белковых молекул) не только создают предпосылку для возникновения гиперциклической связи, но и оказываются

крайне важными для дальнейшей эволюции белков, так как только они могут сообщить информационной РНК, что именно является фенотипически выгодным, и осуществить отбор на генотипическом уровне, т. е. посредством интенсивного синтеза определенной мРНК. Как мы увидим в следующем разделе, такая селективная связь между генотипическим и фенотипическим уровнями лучше всего работает в сочетании с пространственным разделением, или компартментацией.

Далее следует ожидать появления каталитической поддержки для различных функций трансляции. Если репликазы установили определенную связь с тРНК-подобными информационными РНК (включая сюда и плюс-, и минус-цепи), то их способности к распознаванию вполне могут использоваться для осуществления синтетазной и «транслатазной» (т. е. прерибосомной) функций. Другими словами, гены дубликат репликазы вполне может быть предшественником мРНК для синтетазы, а также для такого фактора трансляции, как EF Tu, тем более что химические механизмы функционирования репликазы и фактора переноса очень сходны и в современных системах, по-видимому, осуществляются одними и теми же остатками.

Постепенно дивергирующие двойные функции, вероятно, представляли собой очень раннюю особенность механизмов репликации и трансляции, точно так же как дубликация генов была одной из движущих сил эволюции на ее более поздних этапах. Такие двойные функции оставили свой след в современных клеточных органеллах; вирусы также использовали их при своей постбиологической эволюции в клетке-хозяине. Геном фага Q_{β} кодирует только одну субъединицу своей репликазы, однако использует еще три фактора из клетки-хозяина, которые были идентифицированы как рибосомный белок S_1 и факторы элонгации EF Tu и EF Ts [87, 88].

Бибрихер [89] исследовал свойства этих факторов и установил, что они выполняют одновременно несколько функций при рибосомном контроле, используя свою приобретенную способность узнавать

молекулы тРНК. Он утверждает, что в клетке *E. coli* имеется предшественник фагоспецифичного β -фактора Q_{β} -репликазы, и это, по-видимому, действительно так. Используя иммунологические методы, Бибрихер смог идентифицировать белок, содержащий EF Tu и EF Ts, который ведет себя как предшественник Q_{β} -репликазы в незараженной клетке *E. coli* и который, по-видимому, участвует (неизвестным пока образом) в синтезе РНК *E. coli* [87]. Не исключено, что подобные соответствия будут обнаружены и в случае синтетаз. Создается впечатление, что как только возникала некая функция — например, способность узнавать определенные типы РНК, — Природа использовала эту функцию всюду, где только в ней появлялась необходимость (например, при специфической репликации, при транспорте рибосом и контроле над их функционированием, при активации аминокислот).

В некоторых отношениях образование РНК-содержащих фагов могло имитировать эволюцию первичных мРНК. Фаги используют максимально возможное число функций клетки-хозяина, за исключением одной — специфического узнавания своего собственного генома (т. е. связь посредством специфической репликации). Различные фаги (например, Q_{β} , MS 2, R17) наследуют различные факторы узнавания [9], хотя все они происходят от общего предка в клетке-хозяине. В части А было также показано, что первая фаза цикла размножения РНК-содержащего фага эквивалентна простому гиперциклическому процессу усиления.

XVI.10. Почему же в конечном счете — клетки с объединенными геномами?

Гиперциклы способствуют увеличению информационного содержания благодаря функциональной интеграции системы мРНК, в которой длина отдельной репликативной единицы ограничена из-за конечной точности копирования. Увеличение информационного

содержания позволяет построить воспроизводимый аппарат репликации и трансляции, при наличии которого продукты трансляции могут эволюционировать к большей эффективности. Это дает возможность повысить точность, что в свою очередь приводит к увеличению информационного содержания каждой отдельной репликативной единицы и тем самым снова улучшает качество ферментов. Одновременно, как показано в разд. XV, гиперцикл сам эволюционирует к большей сложности, интегрируя все больше дифференцированных мутантных генов.

Увеличение информационного содержания не только дает ферменты лучшего качества — оно может позволить каждой репликативной единице наследовать информацию более чем для одного фермента. Тем самым двойные функции могут быть вычеркнуты из списка предпосылок эволюции на ее ранних этапах, т. е. дублированные мРНК могут развиваться независимо, в соответствии с конкретными функциональными нуждами своих продуктов трансляции. Это могло послужить началом развития оперонных структур с механизмом контроля над одновременной репликацией нескольких структурных генов. Таким образом, из репликаз могли эволюционно развиться обычные полимеразы, связанные со специфическими контрольными факторами индукции или репрессии.

Теперь, когда мы осознали преимущества функциональной связи, которая, вероятно, является абсолютно необходимой для зарождения трансляции, уместно спросить: почему же функциональная связь в конечном счете была заменена полной структурной интеграцией всех генов — ведь геномы даже самых примитивных клеток структурно едины. Каковы ограничения гиперциклической организации и какие усовершенствования в нее можно внести?

В системе, регулируемой функциональными связями, можно выделить два класса мутаций. Мутации первого класса изменяют прежде всего фенотипические свойства самой информационной РНК и тем

самым модифицируют ее таргетную функцию¹ по отношению к специфической репликазе или фактору контроля. Эти мутации особенно важны на ранних этапах эволюции — роль фенотипических свойств РНК-структур очень велика. Такие таргетные мутации немедленно становятся селективно эффективными: благоприятные мутации будут фиксироваться, неблагоприятные — элиминироваться.

Второй класс мутаций, которые могут быть или не быть нейтральными по отношению к таргетной функции, относится к фенотипическим изменениям в продуктах трансляции. Чем более специализированы информационные РНК, тем специфичнее мутация может изменить характер функционирования продукта трансляции.

Будет ли отбор специфически благоприятствовать мутанту зависит только от таргетной функции; при этом неважно, в какую сторону изменится продукт трансляции — в благоприятную, в неблагоприятную или же его изменение будет нейтральным. Для более поздних стадий доклеточной эволюции самым обычным следствием мутации будет фенотипическое изменение продукта трансляции в сочетании с неизменной таргетной функцией. Затем мутант будет размножаться, но при этом не будет наблюдаться отбора ни в пользу мутанта, ни в пользу дикого типа (в случае, когда продукт трансляции мутанта окажется для последнего неблагоприятным). Единственное, что реально достигнуто, — это оценка системы в целом. Это может осуществляться путем пространственного разделения систем мРНК: с помощью ниш или даже еще более эффективно — посредством компартментации. Информационная РНК в данном компартменте может обогащать окружающую среду своими продуктами трансляции и конкурировать с РНК других компартментов, используя свою эффективность пролиферации. Частично этого можно достичь и просто

¹ Таргетная функция (target function) — это свойство нуклеиновой кислоты быть мишенью (target) при специфическом взаимодействии с данной макромолекулой, т. е. ее способность быть правильно узнаваемой. — *Прим. перев.*

путем пространственного разделения. Однако компармент без гиперциклической организации вообще не будет работать. Усиленная конкуренция между всеми информационными РНК в ограниченном жизненном пространстве компартамента разрушит любое согласованное функционирование.

Компармент может пролиферировать более эффективно, согласуя свое воспроизведение с редупликацией всего своего набора генов. Для этого, конечно, необходим достаточно сложный механизм контроля, работу которого можно облегчить интеграцией всех генов в одну гигантскую репликативную единицу. Такая индивидуализация всего компартамента требует высокой точности аппарата репликации. В части А мы сравнили информационное содержание на различных биологических уровнях с соответствующими (и наблюдаемыми) точностями репликации (см. табл. 4).

Индивидуализация компартамента, вероятно, связана с переходом от РНК-генов или оперонов к ДНК-геномам, так как достаточно высокую точность может гарантировать лишь механизм репликации ДНК. Новая индивидуализованная единица представляла собой интегрированную прото клетку. Предыдущей функциональной организации генов и их продуктов пришла на смену более совершенная структурно-функциональная организация. Более подробное изучение кольцевых генетических карт может еще обнаружить какие-то признаки фазы начала структурной организации, хотя рекомбинационные эпигенетические эффекты могли стереть многие следы.

Вследствие унификации и индивидуализации чистый рост при бесполом размножении клеток подчиняется автокаталитическому закону первого порядка (в отсутствие ингибирования). Дарвиновские свойства таких систем допускают селективную эволюцию и сосуществование большого числа разнообразных видов. Оказывается, что интегральное единство клетки имеет превосходство над более консервативной формой гиперциклической организации.

С другой стороны, последующая эволюция многоклеточных [90] организмов снова могла использовать аналогичные или другие формы гиперциклической организации (нелинейные сети), где новыми субъектами были клетки, и тем самым в некоторых отношениях она могла оказаться сходной с процессом молекулярной самоорганизации.

XVII. Реалистические граничные условия

Обсуждение «реалистического гиперцикла» было бы неполным без рассмотрения реалистических граничных условий. Мы остановимся на этом вопросе лишь вкратце не потому, что не признаем важности граничных условий для исторического процесса эволюции — возникновение жизни на нашей планете в конце концов есть историческое событие, — а потому, что понимаем, как мало в действительности мы можем сказать. В то время как *ранние стадии жизни* из-за эволюционной согласованности оставили хоть какой-то след в современных организмах, соответствующие свидетельства *ранних условий среды* отсутствуют. До сих пор в нашем обсуждении мы были, наверное, в какой-то мере несправедливы по отношению к экспериментам, имитирующим первичный безматричный синтез белка, которые были проведены Фоксом [91] и другими исследователями (см. обзор Дозе и Раухфусса [92]). Наша цель состояла в том, чтобы понять принципы ранних форм организации, которые сделали возможными самовоспроизведение, отбор и эволюционную адаптацию биосинтетических механизмов — какие свойственны современным живым клеткам. Белки не наследуют основных физических предпосылок для такой адаптационной самоорганизации — по крайней мере не в такой очевидной форме, как это свойственно нуклеиновым кислотам. С другой стороны, белки наследуют колоссальную функциональную емкость, в чем они далеко превосходят нуклеиновые кислоты. Поскольку белки в первичных условиях могут образоваться гораздо легче, наличие больших количеств разнообразных материалов,

обладающих каталитическими свойствами, было, наверное, существенным свойством среды. Исследования в этой области ясно показали, что в первичных условиях мог существовать вполне эффективный белковый катализ.

В этом отношении особого внимания заслуживают поверхности. Покрытые каталитически активным материалом, они могли представлять собой наиболее благоприятные места для протекания первичных процессов синтеза. Ограничение молекулярного движения в пределах плоскости очень сильно увеличивает эффективность столкновений, особенно если мы имеем дело с последовательностями реакций высокого порядка.

Л. Онзагер [93] подчеркивал, что в первичных условиях океаны, вероятно, почти сплошь были покрыты слоями отложившихся гидрофобных и гидрофильных веществ (см. также [94]). Возможно, в этих мультислоях существовали благоприятные условия для протекания предбиологических химических реакций. Ввиду очевидных преимуществ, которые дают поверхности, мы исследовали свойства гиперциклов при соответствующих граничных условиях среды.

В качестве простой модели рассмотрим систему, подобную той, которая схематически изображена на рис. 59. Синтез полимеров протекает только в поверхностном слое ($r=0$), который имеет конечную емкость для связывания матриц и ферментов. Кинетические уравнения будут иметь тот же вид, что и для гомогенного раствора, только теперь мы должны в явном виде учесть диффузию. Мы вводим функцию роста, которая зависит от поверхностной концентрации репликативных молекул и ферментов. Предполагается, что диффузия внутри поверхностного слоя идет быстро и не лимитирует скорости реакций. Адсорбция и десорбция макромолекул рассматривается как реакция обмена между поверхностным слоем ($r=0$) и слоем раствора, прилегающим к поверхности ($0 < r \leq 1$). Разложение может происходить на поверхности раздела и/или (только) в объеме раствора.

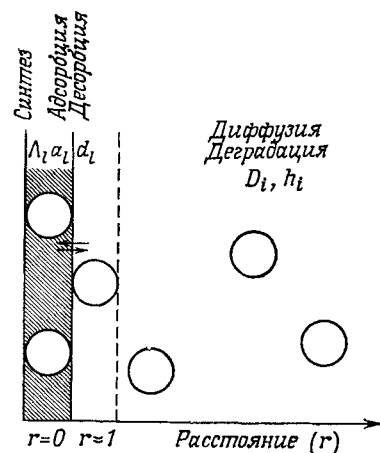
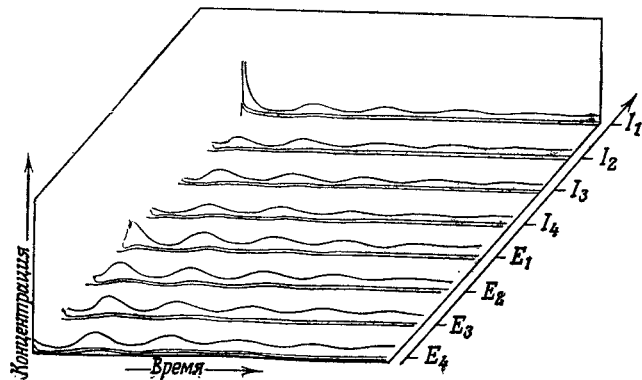
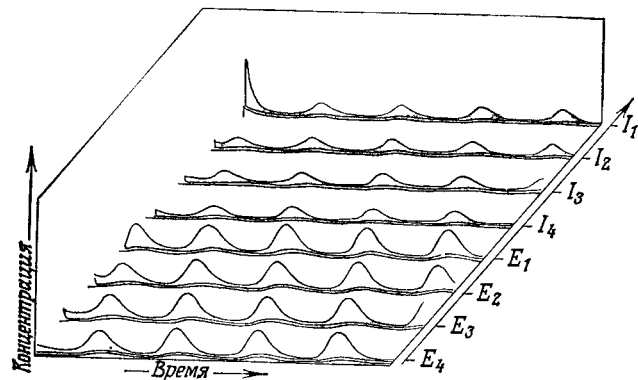
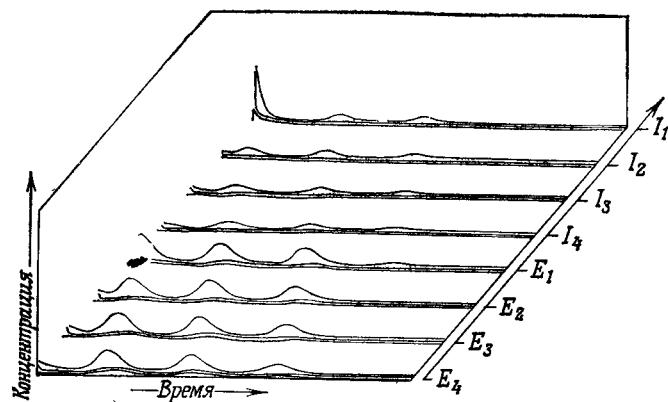


Рис. 59. Схематическое представление модели гетерогенной реакции с участием гиперциклической связи. Выделены три пространственные области: $r=0$ — поверхность раздела, $r=1$ — пограничный слой у поверхности раздела, $r > 1$ — объем раствора. На химические реакции, протекающие по схеме гиперцикла, накладывается диффузия к поверхности раздела и обратно.

Наконец, транспорт веществ к поверхности и от нее описывается соответствующим диффузионным членом.

В зависимости от предполагаемого механизма синтеза может возникнуть необходимость в рассмотрении независимых сайтов связывания для матриц и для ферментов. Мы использовали эту модель, чтобы получить какое-то представление о поведении гиперциклов с трансляцией (см. разд. IX в части В). Численное интегрирование для нескольких наборов кинетических параметров проводилось по методу, описанному в литературе [95]. Можно выделить три основных результата, два из которых полностью аналогичны тем, которые получились для гиперциклов в гомогенном растворе.

А. При очень низких концентрациях полинуклеотидов и полипептидов или при больших значениях K_i [см. уравнения (73), (75) и (79)] поверхностные плотности полимеров не достигают стационарных



значений, а убывают либо монотонно, либо с затухающими колебаниями. Соответственно через некоторое время макромолекулы вымирают (рис. 60).

Б. Выше определенного порогового значения полной концентрации в системах с $n < 4$ наблюдается выход на предельный цикл. Такая ситуация аналогична случаю нижнего концентрационного предела в гомогенном растворе (рис. 61).

В. При достаточно больших концентрациях мы, наконец, получаем стационарное состояние:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\partial x_i}{\partial t} = 0, \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\partial y_i}{\partial t} = 0,$$

$\bar{x}_i > 0, \bar{y}_i > 0, i = 1, 2, \dots, n$ (рис. 62),

где x_i и y_i — концентрации ферментов и информационных РНК соответственно, $\bar{x}_i$ и $\bar{y}_i$ — их стационарные значения, t — время.

Рис. 60—62. Интегральные кривые, полученные численным интегрированием системы дифференциальных уравнений в частных производных, которая соответствует модели, изображенной на рис. 59. В кинетические уравнения входит функция роста Λ_i , введенная в части Б, которая относится к четырехчленному гиперциклу с трансляцией (часть Б, разд. IX) и которая имеет ненулевые каталитические члены только на поверхности раздела ($r = 0$). Далее, уравнения учитывают адсорбцию и десорбцию (a_i, d_i , описывающие переходы частиц между состояниями $r = 0$ и $r = 1$), гидролиз (происходящий при $r \geq 1$) и диффузию в объем раствора ($r > 1$, т.е. обмен с пограничным слоем $r = 1$). Три кривые в каждой группе относятся к трем пространственным положениям: $r = 0$ (верхняя), $r = 1$ (средняя) и $r = 2$ (нижняя). Рисунки 60—62 различаются только тем, что они соответствуют разным значениям констант стабильности каталитически активных комплексов $I_i \times E_{i-1}$, которые имеют наибольшее значение (0,16) для рис. 60, промежуточное (0,06) — для рис. 61 и минимальное (0,04) для рис. 62. Баланс между образованием продуктов и их удалением из системы достаточен для того, чтобы можно было не вводить разбавление. Для ситуации, представленной на рис. 60, где все партнеры I_i и E_i вымирают, при выбранных нами значениях соответствующих однородным параметрам f_i, k_i — согласно части Б, разд. IX — a_i, d_i и D) автокаталитическое образование продуктов не может конкурировать с удалением их посредством диффузии и разложения. В двух остальных случаях на границе раздела устанавливается устойчивая гиперциклическая организация, при которой численности популяций либо колеблются (рис. 61), либо остаются стационарными (рис. 62).

В системах меньшей размерности ($n \leq 4$) наблюдалось лишь поведение типа А и В.

Эти модельные вычисления были дополнены исследованиями нескольких сходных проблем с использованием стохастических методов машинной имитации. Результаты снова выявили близкую аналогию между поведением гиперциклов на поверхностях раздела и в гомогенном растворе (как было подробно описано в части В).

Учет реалистических граничных условий — это тот момент, на который делается особый акцент в статьях Куна [96]. Мы не спорим с допущением «структурированной среды», но мы и не знаем также, можно ли согласиться с постулированием строго определенных условий среды, пока не будут получены экспериментальные данные, которые покажут по меньшей мере полезность таких постулатов.

Наши модели никоим образом не ограничены случаем пространственной однородности (см. вычисления, приведенные выше). Логические предпосылки, лежащие в основе различных моделей, — а именно существование колоссального числа структурных вариантов, требующих естественного отбора, ограничение информационного содержания отдельных репликативных единиц из-за ограниченной точности или обязательное наличие функциональной связи для обеспечения согласованной эволюции всего ансамбля — на самом деле остаются в силе при допущении *любых* реалистических условий среды. Вывод Куна о том, что предложенный нами тип организации «ограничивается частным случаем пространственной однородности», не затрагивает существа дела. Кто стал бы сейчас утверждать, что жизнь могла возникнуть *только* в пористой среде, или на поверхностях раздела, или в мультислоях на поверхности океана, или в толще морской воды? Модели показывают, что она может зародиться — с большей или меньшей вероятностью — при любых перечисленных граничных условиях, но в том и только том случае, если выполняются определенные требования. Эти требования относятся к проблеме генерации и накопления ин-

формации и качественно не меняются при различных граничных условиях.

В основном то же самое можно сказать и в отношении временной однородности или неоднородности. В части В было показано, что селективные критерии могут принимать особенно простую форму, если они применяются для условий стационарности. Поскольку в них входят относительные, а не абсолютные скорости реакций, они качественно остаются одинаковыми независимо от того, будет ли система расти, колебаться или находиться в стационарном состоянии.

Не вызывает сомнений, что отжиг является полезной процедурой в решении многих проблем, связанных с разделением фаз. Однако вопрос о том, будут ли тепловые флуктуации в равной степени полезны и для отбора более длинных полинуклеотидов, должен быть решен экспериментально.

Чтобы установить, могут ли температурные флуктуации способствовать отбору цепей с повышенным информационным содержанием, следует тщательно проанализировать относительные температурные коэффициенты всех соответствующих процессов. Температурный коэффициент гидролиза, по-видимому, максимален. *Инструктированная* репликация, как правило, вовсе не ускоряется при высоких температурах. Дело в том, что включающийся нуклеотид должен кооперативно связаться со своим комплементарным основанием в матрице, одновременно используя стэкинг-взаимодействие с предыдущим основанием растущей цепи, а выше точки плавления матрицы такое взаимодействие становится невозможным. Все эти соображения остаются в силе для любого вида окружающей среды, будь то водная фаза, поверхностный слой или компартмент в крупнозернистом или пористом материале.

Важным фактором повышения информационного содержания является то, что комплементарные взаимодействия сильнее некомплементарных. В общем случае дискриминация идет лучше при низких температурах, чем при высоких. Миллер и Оргел [63,

с. 126] делают следующий вывод из своих экспериментальных данных: «Мы не знаем, какова была температура первичного океана, но мы можем сказать, что нестабильность различных органических соединений и полимеров является убедительным доводом в пользу того, что жизнь не могла бы возникнуть в океане, если бы его температура не была ниже 25°C. Температура 0°C весьма способствовала бы этому процессу, а температура —21°C была бы даже еще лучше. При таких низких температурах большая часть воды на примитивной Земле находилась бы в виде льда, а жидкая морская вода имела бы только в экваториальных областях океана.

Есть и другое основание считать, что жизнь возникла при низких температурах — в океанах или в озерах. Все реакции, направляемые матрицами, которые, по-видимому, привели к возникновению биологической организации, идут только ниже температуры плавления соответствующей организованной полинуклеотидной структуры. В случае полинуклеотидно-монопонуклеотидных спиралей — это температуры от 0°C (или еще ниже) до примерно 35°.

Среду, в которой возникла жизнь, часто называют теплым разбавленным бульоном органических соединений. Мы думаем, что холодный концентрированный бульон являлся бы лучшей средой для возникновения жизни».

XVIII. Непрерывность эволюции

В этой последней части трилогии мы попытались показать, что гиперциклы действительно могут описывать реальные материальные системы, а не являются лишь умозрительными структурами.

Эволюция консервативна и поэтому, не считая случайных резких изменений, является, по-видимому, почти непрерывным процессом. Отбор фактически основан на неустойчивостях, вызванных появлением благоприятных мутантов, которые приводят к развалу ранее устойчивых распределений. Однако потомки обычно так близки к своим непосредственным предкам, что изменения выявляются очень постепен-

но. Предбиологическая эволюция не составляет исключения из этого правила.

Теперь кратко резюмируем, каковы, по нашему мнению, существенные стадии при переходе от неживого к живому (см. рис. 63).

1. Порядок появления первых макромолекул диктуется их структурной стабильностью и распространенностью составляющих химических компонентов. На ранней стадии, вероятно, имелись большие количества неких белковоподобных веществ и намного меньшие количества РНК-подобных полимеров. Однако РНК-подобные полимеры в силу своих физических свойств наследуют способность к самовоспроизведению, а это является необходимой предпосылкой для систематической эволюции.

2. Состав первых полинуклеотидов тоже диктуется распространенностью соответствующих химических компонентов. Ранние нуклеиновые кислоты вовсе не были однородным классом макромолекул — сюда входили L- и D-соединения и использовались различные типы эфирных связей — преимущественно 2'—5', но, кроме того, и 3'—5'. Воспроизводимость последовательностей зависит от точности копирования. Наиболее длинными воспроизводимыми последовательностями могут быть GC-богатые полимеры. С другой стороны, необходимы и замещения AU-типа. Они позволяют получить определенную структурную гибкость, которая благоприятствует быстрому воспроизведению. Воспроизводимые последовательности образуют квазивидовое распределение, которое характеризуется дарвиновским поведением.

3. Паттерны без запятых в распределении могут играть роль информационных РНК, в то время как цепи с открытыми элементарными паттернами (возможно, минус-цепи мРНК) — роль адапторов. Первые аминокислоты сопоставлялись адапторам в порядке своей распространенности. Продукты трансляции были однородны, потому что они состояли в основном из глицина и аланина. То же самое должно быть справедливо для большинства неинструированных белков.

информации постепенно перешла к ДНК (это могло произойти уже на очень ранних этапах).

Этих кратких экскурсов в исторический процесс доклеточной эволюции, по-видимому, достаточно, чтобы показать, в каком направлении может пойти развитие, инициированное гиперциклической интеграцией самореплицирующихся молекулярных единиц, и как развивающаяся система может в конце концов конвергировать с образованием такой сложной организации, как прокариотическая клетка. Мы хотим подчеркнуть спекулятивный характер части В. Ранняя фаза самоорганизации оставила лишь некие следы, но не свидетельства, так что многие важные ее этапы все еще остаются неясными.

В наши намерения даже не входило раскрытие исторической правды. Для процесса, так сильно зависящего от случая — где недетерминированные микроскопические события, такие, как мутации, усиливаются и в конечном счете определяют ход макроскопического развития, — полная реконструкция истории вообще невозможна. «Нищета историцизма»¹ существует даже в биологии. С другой стороны, принципы, управляющие историческим процессом эволюции — даже в своих тонких деталях, — могут быть вполне доступны нашему пониманию. Тех следов, которые оставила история в современных системах, может оказаться достаточно, чтобы когда-нибудь мы смогли составить эти « n уравнений с n неизвестными».

В этой части мы хотели показать лишь то, что особый класс реакционных сетей, которые мы назвали гиперциклами, действительно является простейшей реалистической молекулярной организацией, обеспечивающей сосуществование функционально связанных самореплицирующихся единиц. Саморепликация необходима для сохранения информации. Следовательно, гиперцикл является простейшей системой, которая способна обеспечить эволюцию воспроизводимых функциональных связей. Он может воз-

¹) См. известную книгу Карла Поппера «Нищета историцизма» (Popper K., The poverty of historicism, London, 1957). — *Прим. перев.*

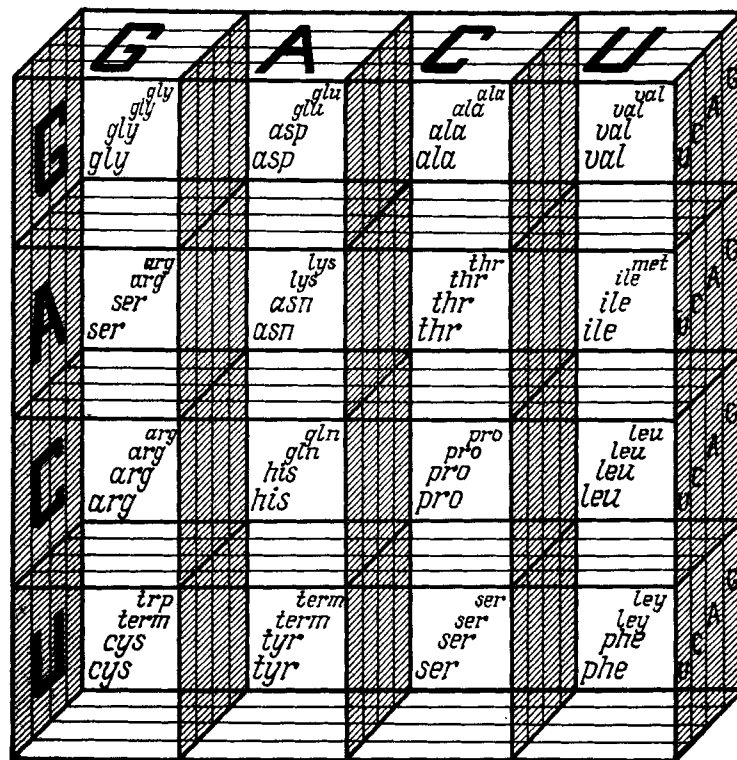


Рис. 64. Генетический код — это универсальный ключ для перевода генетической информации с законодательного языка нуклеиновых кислот на исполнительный язык белков. На рисунке три координаты геометрического пространства сопоставляются с позициями букв в триплетных кодонах. Четыре буквы алфавита нуклеиновых кислот расположены таким образом, чтобы кодоны для самых распространенных аминокислот попали в самую верхнюю часть куба.

никнуть из одной самореплицирующейся единицы и ее мутантов, т. е. из одного (молекулярного) квазивида. Гиперцикл неизбежно появлялся всякий раз, когда это разрешали условия, продиктованные Природой. И еще: «Если кто-нибудь может назвать более прекрасный треугольник, лежащий в основе вещей, мы будем приветствовать его не как соперника, но как друга правды»¹.

(Платон, «Тимей») [97]

¹ Вот это место в переводе С. С. Аверинцева: «Что ж, если кто-нибудь выберет и назовет нечто еще более прекрасное, предназначенное для того, чтобы создавать эти (четыре тела), мы подчинимся ему не как неприятелю, но как другу...». (Платон, Сочинения в трех томах, т. 3, часть I, с. 496. — М.: Мысль, 1971). — Прим. перев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wright S., *Genetics*, 16, 97 (1931).
2. Woese C. R., *The Genetic Code*, New York, Harper and Row, 1967.
3. Crick F. C. R., et al., *Origins of Life*, 7, 389 (1976).
4. Eigen M., *Naturwissenschaften*, 58, 465 (1971). [Имеется перевод: Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. — М.: Мир, 1976.]
5. Bethe H., In: *Les Prix Nobel en 1967*, p. 135, Stockholm, 1969.
6. Krebs H., In: *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1942—1962*, p. 395, Amsterdam, Elsevier, 1964.
7. Spiegelmann S., *Quart. Rev. Biophys.*, 4, 213 (1971); Haruna I, Spiegelmann S., *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 54, 579 (1975); Mills D. R., Peterson R. L., Spiegelmann S., *ibid.* 58, 217 (1967).
8. Sumper M., Luce R., *ibid.* 72, 1750 (1975).
9. Küppers B.-O., *Naturwissenschaften*, 66, 228 (1979).
10. Kornberg A., *DNA Synthesis*, San Francisco, W. H. Freeman, 1974. [Имеется перевод: Корнберг А. Синтез ДНК. — М.: Мир, 1977.]
11. RNA-Phages (Zinder N. D., ed.), Cold Spring Harbor Monograph Series, Cold Spring Harbor Laboratory, 1975.
12. Fischer R. A., *Proc. Roy. Soc. B*, 141, 510 (1953); Haldane J. B. S., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 23, 838 (1927); Wright S., *Bull. Am. Math. Soc.*, 48, 233 (1942).
13. Eigen M., *Ber. Bunsenges. Physik. Chem.*, 80, 1059 (1976).
14. Dobzhansky Th., *Genetics of the Evolutionary Process*, New York, Columbia Univ. Press, 1970.
15. Darwin Ch., of the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life, Paleontological Society, 1854; *The Origin of Species*, Chapter 4, London, 1872. Everyman's Library, London: Dent and Sons, 1967. [Имеется перевод: Дарвин Ч. Происхождение видов, Сочинения, т. 3. — М. — Л.: Изд-во АН СССР, 1938.]
16. Darwin Ch., Wallace A. R., *On the Tendency of the Species to Form Varieties and on the Perpetuation of the Species by Natural Means of Selection*, J. Linn. Soc. (Zoology), 3, 45 (1858).
17. Eigen M., Wankler R., *Ludus Vitalis*, Mannheimer Forum 73/74, Studienreihe Boehringer, Mannheim, 1973. [Имеется перевод: Эйген М., Винклер Р. Игра жизни. — М.: Наука, 1979.]
18. Eigen M., Winkler-Oswatitsch R., *Das Spiel*, München, Piper, 1975.

19. *Schrödinger E.*, What is Life? Cambridge Univ. Press, 1944. [Имеется перевод: Шредингер Э. Что такое жизнь? — М.: Атомиздат, 1972.]
20. *Thompson C. J., McBride J. L.*, Math. Biosci., 21, 127 (1974).
21. *Jones B. L., Enns R. H., Rangnekar S. S.*, Bull. Math. Biol., 38, 15 (1976).
22. *Küppers B.-O.*, Dissertation, Göttingen, 1975.
23. *Glansdorff P., Prigogine I.*, Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations, New York, Wiley-Interscience, 1971. [Имеется перевод: Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. — М.: Мир, 1973.]
24. *Sabo D., et al.*, to be published.
25. *Kimura M., Ohta T.*, Theoretical Aspects of Population Genetics, Princeton, New Jersey, Princeton Univ. Press, 1971.
26. *King J. L., Jukes T. N.*, Science, 164, 788 (1969).
27. *Kramer F. R., et al.*, J. Mol. Biol., 89, 719 (1974).
28. *Hoffmann G.*, Lecture at Meeting of the Senkenbergische Naturforscher Gesellschaft, April, 1974.
29. *Tyson J. J.*, In: Some Mathematical Questions in Biology (ed Levin S. A.) Providence, Rhode Island AMS Press, 1974.
30. *Shannon C. E., Weaver W.*, The Mathematical Theory of Communication, Urbana: Univ. of Illinois Press, 1949. [Имеется перевод: Шеннон К. Э., в сб.: Работы по теории информации и кибернетике. — М.: ИЛ, 1963.]
31. *Brillouin L.*, Science and Information Theory, New York, Academic Press, 1963. [Имеется перевод: Бриллюэн Л. Наука и теория информации. — М.: Физматгиз, 1960.]
32. *Domingo E., Flavell H. A., Weismann Ch.*, Gene, 1, 3 (1976).
33. *Batschelet E., Domingo E., Weissmann Ch.*, ibid., 1, 27 (1976).
34. *Weissmann Ch., Feix G., Stor H.*, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 33, 83 (1968).
35. *Spiegelmann S.*, Lecture at the Symposium: Dynamics and Regulation of Evolving Systems, Schloss Elmau, May 1977.
36. *Hall E. W., Lehmann I. R.*, J. Mol. Biol., 36, 321 (1968).
37. *Battula N., Loeb L. A.*, J. Biol. Chem., 250, 4405 (1975).
38. *Chang L. M. S.*, ibid., 248, 6983 (1973).
39. *Loeb L. A.*, In: The Enzymes, Vol. X, p. 173 (ed. P. D. Boyer), New York — London, Academic Press, 1974.
40. *Hopfield J. J.*, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 71, 4135 (1974).
41. *Englund P. T.*, J. Biol. Chem., 246, 5684 (1971).
42. *Bessmann M. J., et al.*, J. Mol. Biol., 88, 409 (1974).
43. *Jovin T. M.*, Ann. Rev. Biochem., 45, 889 (1976).
44. *Pörschke D.*, In: Chemical Relaxation in Molecular Biology, p. 191 (Pecht I., Rigler R., eds.), Heidelberg, Springer, 1977.
45. *Watson J. D.*, The Molecular Biology of the Gene, New York, Benjamin, 1970. [Имеется перевод: Уотсон Дж. Молекулярная биология гена. — М.: Мир, 1979.]
46. *Ladner J. E., et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 72, 4414 (1975).
47. *Fox S. W.*, In: Protein Structure and Function, p. 126 (J. L. Fox, Z. Deyl, A. Blaser, eds.), New York, M. Dekker, 1976.

48. *Hirsch M. W., Smale S.*, Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra, New York, Academic Press, 1974.
49. *Glansdorff P., Prigogine I.*, Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations, London, Wiley Interscience, 1971. [Имеется перевод: Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. — М.: Мир, 1973.]
50. *Grümm H. R. (ed.)*, Analysis and Computation of Equilibria and Regions of Stability, IIASA Conf. Proc., Vol. 8, Laxenburg, 1975.
51. *Coddington E. A., Levinson N.*, Theory of Ordinary Differential Equations, p. 321; New York, McGraw-Hill, 1955. [Имеется перевод: Коддингтон Э. А., Левинсон Н. Теория обыкновенных дифференциальных уравнений. — М.: ИЛ, 1958.]
52. *Volterra V.*, Mem. Acad. Lincei, 2, 31 (1926); Lotka A. J., Elements of Mathematical Biology, New York, Dover, 1956.
53. *Eigen M., et al.*, forthcoming paper.
54. *Schuster P., Sigmund K., Wolff R.*, Bull. Math. Biol., 40, 743 (1978).
55. *Schuster P.*, Chemie in uns. Zeit, 6, 1 (1972); Schuster P. In: Biophysik, ein Lehrbuch, p. 688 (W. Hoppe et al., eds.), Berlin, Springer, 1977.
56. *Bhat R. K., Schneider F. W.*, Ber. Bunsenges. physik. Chem., 80, 1153 (1976).
57. *La Salle J., Lefschetz S.*, Stability by Lyapunov's Direct Method with Applications, New York, Academic Press, 1961.
58. *Marsden J. E., McCracken M. (eds.)*, The Hopf Bifurcation and its Applications (Appl. Math. Sci., Vol. 19), New York, Springer, 1976. [Имеется перевод: Марсден Дж., Мак-Кракен М. Бифуркации Хопфа и их приложения. — М.: Мир, 1980.]
59. *Thom R.*, Stabilité Structurelle et Morphogenèse, New York, Benjamin, 1972.
60. *Woese C. R.*, Nature, 226, 817 (1970).
61. *Fuller W., Hodgson A.*, ibid., 215, 817 (1967).
62. *Crick F. H. C.*, J. Mol. Biol., 38, 367 (1968).
63. *Miller S. L., Orgel L. E.*, The Origins of Life on Earth, Englewood Cliffs, N. J., Prentice Hall, 1973.
64. *Oró J., Kimball A. P.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2, 407 (1960), Oró J., Nature, 191, 1193 (1961).
65. *Lewis J. B., Doty P.*, ibid., 225, 510 (1970).
66. *Uhlenbeck O. C., Baller J., Doty P.*, ibid., 225, 508 (1970).
67. *Grosjean H., Söll D. G., Crothers D. M.*, J. Mol. Biol., 103, 499 (1976).
68. *Coutts S. M.*, Biochim. Biophys. Acta, 232, 94 (1971).
69. *Kvenvolden K. A. et al.*, Nature, 228, 923 (1970).
70. *Oró J. et al.*, ibid., 230, 105 (1971); *Cromin J. R., Moore C. B.*, Science, 172, 1327 (1971).
71. *Rossmann M. G., Moras D., Olsen K. W.*, Nature, 250, 194 (1974).
72. *Walker G. W. R.*, Biosystems, 9, 139 (1977).
73. *Biebricher Ch., Eigen M., Luce R.*, in preparation,

74. Erhan S., Greller L. D., Rasco B., Z. Naturforsch., 32c, 413 (1977).
75. Dayhoff M. O., Atlas of Protein Sequence and Structure, Vol. 5, Suppl. 2, p. 271 (1976).
76. Jukes T. H., Nature, 246, 22 (1973); Holmquist R., Jukes T. H., Pangburn S., J. Mol. Biol., 78, 91 (1973).
77. Fox G. E. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 74, 4537 (1977).
78. Uramer F. R. et al., J. Mol. Biol., 89, 719 (1974).
79. Chothia C., ibid., 75, 295 (1973).
80. Chou P. Y., Fasman G. D., ibid., 115, 135 (1977).
81. Levitt M., Chothia C., Nature, 261, 552 (1976).
82. Gutte B., J. Biol. Chem., 252, 663 (1977).
83. Rigler R., personal communication; Rigler R., Ehrenberg M., Wintermeyer W. In: Molecular Biology, Biochemistry and Biophysics, Vol. 24, p. 219 (I. Pecht, R. Rigler, ed.), Berlin — Heidelberg — New York, Springer, 1977.
84. Olson T. et al., J. Mol. Biol., 102, 193 (1976).
85. Crothers D. M., Seno T., Söll D., G., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 3063 (1972).
86. Biebricher Ch., Druminski M., ibid. (submitted).
87. Wahba A. J. et al., J. Biol. Chem., 249, 3314 (1974).
88. Blumenthal T., Lauder T. A., Weber K., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 1313 (1972).
89. Biebricher Ch., in preparation.
90. Meinhardt H., in: Synergetics, p. 214 (H. Haken ed.), Berlin — Heidelberg — New York, Springer, 1977.
91. Fox S. W., Dose K., Molecular Evolution and the Origin of Life, San Francisco, Freeman, 1972. [Имеется перевод: Фокс С., Дозе К. Молекулярная эволюция и возникновение жизни. — М.: Мир, 1975.]
92. Dose K., Rauchfuss H., Chemische Evolution und der Ursprung lebender Systeme; Stuttgart, Wissensch. Verlagsges., 1975.
93. Onsager L. In: Quantum Statistical Mechanics in Natural Sciences, p. 1. (B. Kursunoglu ed), New York — London, Plenum Press, 1973.
94. Lasaga A. C., Holland H. D., Dwyer M. O., Science, 174, 53 (1971).
95. Schmidt E., Z. Ges. Eis- u. Kälteindustrie, 44, 163 (1937).
96. Kuhn H. In: Synergetics, p. 200 (H. Haken, ed.), Berlin — Heidelberg — New York, Springer, 1977.
97. Plato, Timaios. [Имеется перевод: Платон. Сочинения в трех томах, т. 3, часть I, Тимей (с. 455). — М.: Мысль, 1971.]
98. Hofbauer J., Schuster K., Sigmund K., Wolff R., SIAM J. Appl. Math. C, in press.
99. Urbanke W., Maass G., to be published.

ПРЕДМЕТНЫЙ

Адаптор см. РНК транспортная
 Аминокислоты, анализ в метеоритах 213, 214
 — комплексы с ионами металлов 209, 239, 240
 — распространенности первичные 208—214
 Антикодон 186
 Аттрактор 103
 — странный 103
 А₁ 34, 91

Бассейн аттрактора 103, 110
 Бифуркация Хопфа 112, 130, 158, 159, 161, 162

Векторное поле 101, 111, 173, 174, 176

Генетический груз 54
 Гиперциклы, взаимосвязи 172—175
 — второй степени 24, 25, 126
 — вымирание 143—145
 — каталитические 18, 24, 27
 — классификация 127—130
 — компаунд 128, 130, 134, 135
 — необходимость возникновения 77—79
 — неполные (broken) 143, 144
 — с диффузией 248—252
 — трансляцией 151
 — элементарные 128—124
 Глобально инвариантное множество (подпространство, подсистема) 138
 Г₁ см. Функции чистого роста

Дикий тип популяции 40, 44
 Дикого типа распределение 40, 41, 45, 61
 — — последовательность 40, 43, 63
 Динамическая система 90
 — — чистая 95
 — — смешанная 95
 Дифференциальные уравнения отбора 34—36, 90—92, 96, 98
 Диффузия 216, 248
 ДНК, репликация 22, 23, 65—73, 78
 D_i, разложение молекулярного вида 34, 48
 Δ₁ 91
 E_i см. Избыточная продуктивность

Игровые модели 48, 49, 54—60, 83—90
 Избыточная продуктивность (E_i) 35
 Изинга модель 197
 Информационное содержание 50—54
 Источник 101—105

Катастрофа ошибок 53, 54, 56, 81
 «Качания» (wobble, wobbling) 62
 — в третьем положении кодона 204
 — основания 202
 — эффект 207
 «Качающиеся» взаимодействия 198, 208
 — основания 203
 — положения в мРНК 203

- Качества фактор (Q_i) 34, 51, 52, 61, 63, 64, 68, 69, 72, 78
 Качество копирования буквы среднее ($\bar{q}_m$) 41, 51, 52
 Квазивид 37—46, 50—54
 157—164, 240, 251
 Колебания 86, 87, 146—151, 157—164, 240, 251
 Компартментация 83, 245, 246, 256
 Конкуренция между гиперциклами 163—167
 Концентрация суммарная (полная, общая) 106

 Ляпунова функция 139—142
 — — нестрогая (в слабом смысле) 141
 — — строгая (strict) 141

 Метаболизм 29, 31
 Михаэлиса — Ментен механизм 19, 46, 154
 Мутантная копия с многими ошибками 42, 43, 229
 — — — одной ошибкой 42, 43, 45, 229
 Мутации 15, 16, 32, 34, 35
 — нейтральные 43, 45, 49, 50

 Нормальные моды 109—111
 Нуклеозидтрифосфаты 23, 154

 Ограничение «постоянной общей организации» 35, 36, 96
 Оптимизационный принцип 17, 38, 39
 Особые точки, исследование 88, 100, 101
 — — карта 101—106
 — — классификация 104
 Ошибок темп 35, 61, 78, 198, 199

 Паразитная связь 167—172
 Полимеризация матричная 152
 Популяционная генетика 15, 16, 29, 50, 54
 Популяционные переменные (x_i) 34, 91
 — — — нормированные (ξ_i) 99, 106
 Порог ошибок 53, 54, 78
 Поток (flow) индивидуальный (Φ_i) 34, 35
 — — ϕ_i 91, 92
 — суммарный (общий) (Φ_i) 35
 — — ϕ 95, 96
 Потоки (fluxes) обобщенные постоянные 95
 Превосходства параметр (σ_m) 41, 44, 53
 Предельный цикл 103, 106, 109, 110, 130, 146—151, 157, 160, 163
 Прокариотическая клетка 72, 78, 230, 232, 258
 Пространство параметров 91
 Проточный реактор 36, 151
 Р, матрица показателей $R_{\lambda i}$ 127
 r_i , степень ведущего члена функции роста G_i 95
 $r_{\lambda i}$, показатели степени членов функции роста G_i 127

 Реакционная сеть циклическая 27
 Реакционный цикл 18
 — — каталитический 21—23
 Ребро особых точек 138, 143
 — текущее 138, 143, 144
 Рекомбинация генетическая 70—73
 Репарации механизм 67—73
 Репликационная вилка 66, 67
 Решение «раз и навсегда» 18, 97, 98, 165
 Рибонуклеаза 239
 Рибосома 179, 181, 232, 257
 РНК, модель цветка 76
 — репликация 21, 23, 26, 60—65, 78
 26, 60—65, 78
 — репликаза фагоспецифичная 26, 60—65, 78
 — самокопирование внутренних областей 227, 236

- Рибосома
 — синтез de novo 235—237
 — содержащий фаг Q_{β} 40, 41, 60—65, 78, 198, 243
 — — — размножение 26, 60—65
 — фага Q_{β} , мидвариант 62, 64, 76, 191, 236, 237
 Рост гиперболический 27, 93, 94, 97, 165
 — линейный 23, 46, 93, 94, 96, 97
 — неограниченный 92—95, 165
 — с ограничениями 95
 — экспоненциальный 23, 46, 93, 94

 Самовоспроизведение 22, 23
 Седло 101—105
 Селективная ценность (W_{ii}) 36, 38, 44, 45, 61, 84, 86, 90, 92
 Селекционные ограничения 15, 34—36, 48, 95—98
 Сепаратриса 101—103
 Серийные переносы 36, 61
 Силы обобщенные постоянные 95
 Симплекс концентраций 106—109
 — — внутренняя часть 138
 — — граница 138, 139
 Сингулярность кинетической кривой 93, 94
 Синтетазные функции 183, 194, 239—243
 β -Слой 237, 238
 Собственные векторы 38, 110
 — значения 38, 44, 104, 110
 Степень полимеризации максимальная ($v_{\max}$) 41, 53, 55, 72, 78
 Сток 101—104
 Стопка оснований кооперативная 196
 Стохастическая теория 44, 48—50

 Таргетная функция 245
 Теория возмущений 44
 — катастроф 113
 Траектории 101, 109

 Уравновешивание внутреннее 98—100
 Устойчивость асимптотическая 130, 141

 Феноменологические уравнения 34, 90
 Фенотип 39, 58, 62, 80, 82, 118, 177, 244, 257
 Флуктуация 49, 103—105, 130, 143, 253
 Функция чистого роста (G_i) 92, 93, 96, 99, 111, 113, 127, 128
 — — — однородная 99, 100, 112, 127
 Φ_i , Φ_i , ϕ_i *ф.см.* Поток

 Хиральность 15

 «Цель» (target) 58
 Цепи каталитические 118—124
 Цикл каталитический 22, 23
 — трикарбоновых кислот 20
 — углеродный 19

 Эволюционные эксперименты 35, 60—65, 215
 Эволюционный принцип для гиперциклов 219, 222—226
 Эволюция, исторический путь 15—18, 58
 — недарвиновская 45, 46, 165
 Экологические ниши 94, 245
 Экстрацистронные области 62
 Экстремальный принцип 38, 39
 Эукариотическая клетка 72, 73, 78

 Якоби матрица 110, 137

Предисловие редакторов перевода	5
Предисловие	8
Часть А. Возникновение гиперцикла	15
I. Парадигма единства и разнообразия в эволюции	15
II. Что такое гиперцикл?	18
III. Дарвиновские системы	29
III.1. Принципы естественного отбора	29
III.2. Необходимые предпосылки возникновения дарвиновских систем	30
III.3. Динамика отбора	34
III.4. Концепция квазивида	37
III.5. Реалистические аппроксимации	44
III.6. Обобщения	46
III.7. Информационное содержание квазивида	50
IV. Порог ошибок и эволюция	54
IV.1. Моделирование на ЭВМ катастрофы ошибок	54
IV.2. Экспериментальные исследования с РНК-содержащими фагами	60
IV.3. Репликация ДНК	65
IV.4. Первые репликативные единицы	73
IV.5. Необходимость возникновения гиперциклов	77
Часть Б. Абстрактный гиперцикл	80
V. Конкретный пример	80
VI. Общая классификация динамических систем	90
VI.1. Определения	90
VI.2. Неограниченный рост	92
VI.3. Ограниченный рост и отбор	95
VI.4. Внутреннее уравнивание в растущих системах	98
VII. Исследование особых точек самоорганизующихся сетей реакций	100
VII.1. Адекватный метод исследования	100
VII.2. Топологические свойства	101
VII.3. Адекватное пространство: симплекс концентраций	106
VII.4. Исследование нормальных мод	109
VII.5. Растущие системы	111
VII.6. Анализ конкретных систем	113

VII.7. Исследование особых точек гиперциклов	125
VIII. Динамика элементарного гиперцикла	137
VIII.1. Качественный анализ	137
VIII.2. Численное интегрирование	145
IX. Гиперциклы с трансляцией	151
IX.1. Идеальные граничные условия и общие упрощения	151
IX.2. Кинетические уравнения	152
IX.3. Численные решения	156
X. Сети гиперциклов	163
X.1. Внутреннее уравнивание и конкуренция между гиперциклами	163
X.2. Паразитная связь и каталитические сети	167
X.3. Иерархия связей между гиперциклами	172
Выводы	175
Часть В. Реалистический гиперцикл	179
XI. Как могла зародиться трансляция?	179
XII. Логика первичного кодирования	185
XII.1. Код RRY	185
XII.2. Код RNY	190
XIII. Физика первичного кодирования	193
XIII.1. Условия на старте	193
XIII.2. Распространенность нуклеотидов	195
XIII.3. Стабильность комплементарных структур	196
XIV. Код с GC-рамкой	202
XIV.1. Первые два кодона	202
XIV.2. «Апериодическая линейная GC-решетка»	205
XIV.3. От GNC к RNY	206
XIV.4. Первичный алфавит аминокислот	208
XV. Гиперциклическая организация раннего аппарата трансляции	215
XVI. Десять вопросов, касающихся наших самых ранних молекулярных предков и тех следов, которые они оставили в биосинтетическом аппарате современных клеток	226
XVI.1. Один РНК-предшественник?	226
XVI.2. Что означает селективное преимущество для молекулы?	227
XVI.3. Почему нужна гиперциклическая организация отдельных мутантных генов, а не один постоянно растущий геном?	228
XVI.4. Необходимы ли при старте тРНК?	230
XVI.5. Дают ли современные тРНК какие-либо указания на свое происхождение?	232
XVI.6. Как в информационной РНК могли возникнуть кодонные паттерны без запятых?	235
XVI.7. Какими были первые функционально активные белки?	237
XVI.8. Необходимы ли при старте синтазы?	239
XVI.9. Какими были первые ферменты?	241

XVI. 10. Почему же в конечном счете — клетки с объединенными геномами?	243
XVII. Реалистические граничные условия	247
XVIII. Непрерывность эволюции	254
Литература	261
Предметный указатель	265

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу:
129820, Москва, И-110, ГСП
1-й Рижский пер., д. 2,
издательство «Мир»